

UNIVERSITÉ DE NANCY
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1970 - N°

122

CONSIDERATIONS SUR LA PRÉSENCE DE PARTICULES ÉTRANGÈRES DANS LES SOLUTÉS MASSIFS INJECTABLES

(Pharmacie centrale, Prof. Ag. R. MOREAU,
et Département d'Anesthésie-Réanimation, Dr. H. VIGNON,
du Centre Hospitalier Régional de Saint-Etienne)

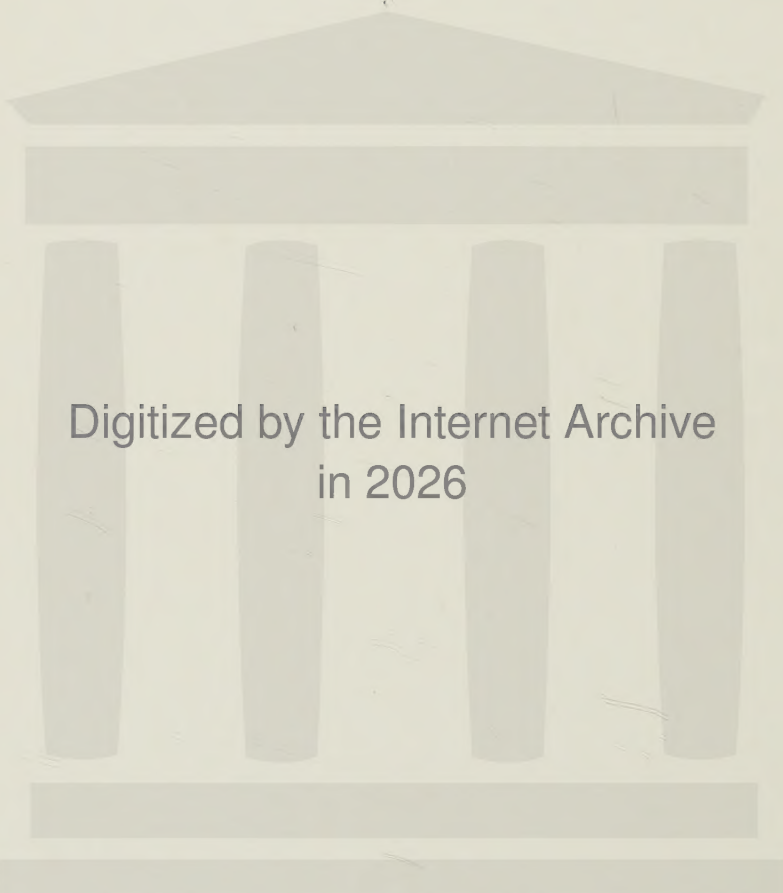
THÈSE

présentée et soutenue publiquement
le 14 décembre 1970
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Daniel ARAUD

né le 17 avril 1944 à LYON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555002_0010

UNIVERSITÉ DE NANCY
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1970 - N°

CONSIDERATIONS
SUR LA PRÉSENCE DE PARTICULES ÉTRANGÈRES
DANS LES SOLUTÉS MASSIFS INJECTABLES

(Pharmacie centrale, Prof. Ag. R. MOREAU,
et Département d'Anesthésie-Réanimation, Dr. H. VIGNON,
du Centre Hospitalier Régional de Saint-Etienne)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement
le 14 décembre 1970
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Daniel ARAUD

né le 17 avril 1944 à LYON

*Sur ma conscience, en présence de
mes Maîtres et de mes Condisciples, je jure
d'exercer la médecine suivant les lois de la
morale et de l'honneur, et de pratiquer
scrupuleusement tous mes devoirs envers les
malades, mes confrères et la société.*

**UNIVERSITE DE NANCY
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN : M. A. BEAU

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAILLEY-BERT, HAMANT, MUTEL, FRANCK, MELNOTTE, HOUPERT,
BODART, J. HARTEMANN.

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie	M. CAYOTTE
Anatomie pathologique	N. . .
Bactériologie et parasitologie	M. HELLUY
Biologie médicale	M. GRIGNON
Chimie biologique	M. WOLFF
Clinique chirurgicale A	M. CHALNOT
Clinique chirurgicale B	M. BERTRAND
Clinique chirurgicale infantile	M. BEAU
Clinique chirurgicale C	M. GROSDIDIER
Clinique chirurgicale traumatologique	M. SOMMELET
Clinique dermato-syphiligraphique	M. BEUREY
Clinique médicale A	M. HERBEUVAL
Clinique médicale B	M. KISSEL
Clinique des maladies cardio-vasculaires	M. FAIVRE
Clinique de neurologie et psychiatrie	M. ARNOULD G.
Clinique de neuro-chirurgie	M. LEPOIRE
Clinique obstétricale	M. RICHON
Clinique ophtalmologique	M. THOMAS
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD
Clinique de pédiatrie et puériculture	M. NEIMANN
Clinique de pneumo-phtisiologie	M. LAMY
Clinique rhumatologique	M. LOUYOT
Clinique stomatologique	M. GOSSEREZ
Clinique des voies urinaires	M. GUILLEMIN
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL
Embryologie	M. DOLLANDER
Histologie	M. LEGAIT
Hydrologie thérapeutique et pharmacologie	M. LAMARCHE
Hygiène et médecine sociale	M. SENAULT
Médecine du travail et réadaptation	M. PIERQUIN
Pathologie générale et réanimation	M. LARCAN
Pathologie médicale	M. HARTEMANN
Physiologie	M. ARNOULD P.
Physio-pathologie respiratoire	M. SADOUL
Physique	M. BURG
Thérapeutique	M. HEULLY

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

Pathologie chirurgicale cardio-vasculaire	M. BENICHOUX
Exploration fonctionnelle ophtalmologique	M. CORDIER
Nutrition et maladies métaboliques	M. DEBRY
Maladies infectieuses et réanimation neuro-respiratoire	M. DUREUX
Bactériologie, virologie, immunologie	M. de LAVERGNE
Informatique médicale	M. MARTIN
Puériculture et génétique	M. PIERSON
Anatomie et cytologie pathologiques	M. RAUBER
	M. CUNY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BOUVEROT, GROSS, PAYSANT, RIBON, SCHMITT, TRIDON

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et organogénèse	N . . .
Anatomie et organogénèse	M. RENARD
Anatomie pathologique	M. DUPREZ
Anesthésiologie	M. PICARD J.M.
Anesthésiologie	Mme LAXENAIRE
Bactériologie	M. BURDIN
Carcinologie	N . . .
Cardiologie	M. PERNOT
Chimie	M. NABET
Chimie	N . . .
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. MATHIEU
Chirurgie	M. BESSOT
Chirurgie	M. FRISCH
Chirurgie	M. MICHON
Chirurgie infantile	M. PREVOT
Dermato-vénéréologie	M. WEBER
Radiologie	M. PICARD L.
Electroradiologie	Mme TREHEUX
Electroradiologie	M. BERNADAC
Electroradiologie	M. HOFFEL
Gynécologie et obstétrique	M. LANDES
Hématologie	M. STREIFF
Hygiène	M. FOLIGUET
Médecine et thérapeutique	M. GAUCHER A.
Médecine et thérapeutique	M. GILGENKRANTZ
Médecine et thérapeutique	M. GRILLIAT
Médecine interne	M. HURIET
Médecine interne	M. THIBAUT
Médecine interne	M. DUC
Médecine interne	M. GAUCHER P.
Médecine légale	N . . .
Neuro-chirurgie	M. de REN
Neurologie et psychiatrie	M. MONTAUT
	M. LAXENAIRE

Ophtalmologie
 Orthopédie et traumatologie
 Oto-rhino-laryngologie
 Parasitologie
 Pathologie expérimentale
 Pharmacologie
 Pédiatrie et génétique médicale
 Pédiatrie et génétique médicale
 Pneumo-phtisiologie
 Physiologie
 Physiologie
 Physique
 Stomatologie

M. RENY
 N...
 N...
 M. PERCEBOIS
 M. LACOSTE
 M. ROYER
 M. MANCIAUX
 M. VERT
 M. ANTHOINE
 M. BOULANGE
 M. BOURA
 M. ROBERT
 N...

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Electroradiologie

M. SCHOUMACHER

AGREGES LIBRES

MM. ANDRE – ARNULF – ALGAN – WAYOFF – CHARDOT

SECRETAIRE – M. SEUROT

PRESIDENT M. le Pr LARCAN

JUGES M. le Pr LAMARCHE
 M. le Pr Ag J.M. PICARD
 M. le Pr Ag MOREAU

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.

CETTE THESE EST DEDIEE . . .

A MES GRANDS-PARENTS

A MA MERE, A MON PERE

Je leur offre ce travail en gage de ma profonde affection.

A MA BELLE-MERE, A MON BEAU-PERE

Qu'ils trouvent, également, ici, toute ma reconnaissance pour l'affection qu'ils m'ont prouvée à maintes reprises.

A MA FEMME

en remerciements de sa tendre affection.

A NOTRE FILLE NANCY

A MES FRERES ET SOEURS

A MES BEAUX-FRERES ET BELLES-SOEURS

A TOUTE MA GRANDE FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LARCAN

Qui nous a fait le très grand honneur de présider notre jury de thèse.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre reconnaissance pour l'accueil toujours bienveillant qu'il nous a réservé, et notre admiration pour l'enseignement de qualité qu'il nous a prodigué.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur LAMARCHE

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre gratitude pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à notre travail en nous faisant l'honneur de nous juger.

Monsieur le Professeur Agrégé J. M. PICARD

Nous le remercions vivement de l'accueil qu'il a bien voulu nous réserver et des conseils qu'il nous a prodigués.

Qu'il veuille trouver en ce travail l'expression de notre reconnaissance et de notre attachement à la discipline anesthésiologique.

Monsieur le Professeur Agrégé MOREAU

qu'il reçoive ici l'expression de nos plus vifs remerciements pour avoir contribué à la réalisation de cette thèse, grâce à sa complaisance sans réserve à mettre à notre disposition tous les éléments de recherche nécessaires.

A Monsieur le Docteur VIGNON

Il a su nous donner le goût de l'anesthésiologie et nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Ses conseils nous sont précieux et son dynamisme à se parfaire toujours dans sa discipline est un exemple permanent de sa compétence, de son sens humain, tant pour ses élèves que pour ses malades.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance la plus sincère pour l'aide qu'il nous apporte dans la réalisation de notre travail quotidien et futur.

INTRODUCTION

La réanimation emploie de grandes quantités de solutés massifs injectables, tant comme support hydrique, ou électrolytique, que calorique.

Au cours de leur histoire les solutés de perfusion se sont progressivement améliorés. On s'est beaucoup attaché à la pureté des éléments chimiques constitutifs, au problème de la pollution par bactéries ou levures, aux interactions médicamenteuses et à la formation de précipités. Mais en aucun cas l'intérêt ne s'est réellement porté sur la présence de corps étrangers.

La première publication à ce sujet remonte à 1949, où VAN GLAHN observe de nombreux granulomes intrapulmonaires à l'autopsie de malades qui avaient reçu une thérapeutique intraveineuse avant leur mort.

La pollution des solutés par des particules étrangères prend un regain d'intérêt avec le travail de GARVAN et GUNNER en 1963 qui analysent microscopiquement un filtrat de soluté, et émettent une hypothèse sur l'origine de la pollution. En adaptant à ce problème les compteurs à résistance, GROVES et MAJOR en Angleterre puis VESSEY et KENDALL en Australie, ont mis au point une étude visant à déterminer l'origine exacte de la pollution de même que son niveau moyen dans les produits qu'ils utilisent.

En 1970, R. MOREAU, H. VIGNON et collaborateurs publient une étude sur la numération des particules dans les solutés injectables. L'objet de cette thèse est de reprendre ces travaux en les complétant.

La recherche bibliographique nous montre qu'il n'existe pas, en dehors de cette publication, de travail français relatif à la présence de corps étrangers dans les solutés injectables. Le but de notre travail est donc d'approfondir les investigations concernant la pollution des solutés de perfusion.

Une analyse de la littérature rappelle les incidences médicales de l'introduction par voie parentérale de corps étrangers, les moyens permettant leur identification et leur comptage, et donne des éléments de référence quantitatifs quant à la pollution des solutions et l'origine de cette pollution.

En regard de cette étude bibliographique, nous avons recherché expérimentalement l'origine des particules et, en testant les solutés quotidiennement utilisés au Centre Hospitalier Régional de SAINT-ETIENNE, fait le point sur la pollution dans les fabrications actuelles.

Par des perfusions successives sur des lapins, nous avons testé les réactions d'un organisme à l'administration de particules étrangères.

Ces expérimentations, au fur et à mesure de leur évolution se sont révélées insuffisantes, surtout en ce qui concerne les conséquences anatomopathologiques des perfusions de particules de taille définie, mais nous n'avons pas eu les moyens matériels de le réaliser et nous nous proposons de poursuivre ultérieurement cette étude.

REVUE DE LA LITTERATURE

POSITION DES DIFFERENTES PHARMACOPEES SUR LA POLLUTION DES SOLUTES INJECTABLES

Toutes les pharmacopées se montrent très exigeantes en ce qui concerne la qualité des solutés injectables et la pureté de leurs constituants d'une part, et d'autre part l'étanchéité et l'indifférence des fermetures et récipients vis à vis du contenu. Mais inversement elles sont toutes très évasives sur la présence ou l'absence de corps étrangers à la solution, elles ne donnent aucune règle stricte avec une valeur à ne pas dépasser.

Ainsi dans la pharmacopée française on peut seulement lire :

"Les solutés aqueux injectables . . . sont limpides et ne contiennent pas de particules en suspension, même après agitation".

D'autre part la pharmacopée helvétique souligne que :

"Les solutions injectables doivent être parfaitement limpides".

La pharmacopée britannique se montre plus incisive mais tout aussi imprécise :

"Une solution contenant quelques particules ne doit pas être utilisée".

La pharmacopée des U.S.A. se montre légèrement plus exigeante en demandant un contrôle physique des solutions :

“on devra employer tout moyen en son pouvoir pour la préparation des solutions devant être injectées, afin de prévenir la contamination avec des microorganismes et des matériaux étrangers. Une bonne préparation pharmaceutique demande également que chaque produit une fois conditionné soit soumis individuellement à un contrôle physique, dans la mesure où la nature du conditionnement le permet”.

On voit donc qu'en aucun cas on évoque, même de loin, un niveau de pollution microscopique acceptable. Les seules indications portées sont plus ou moins subjectives, se référant à l'appréciation d'un opérateur. Somme toute il faut et il suffit que lors d'une inspection visuelle un flacon paraisse limpide et qu'après agitation on n'y décèle point de particule mobile pour qu'il soit déclaré apte à la consommation.

Il semble cependant important de fournir aux fabricants de solutions injectables des critères stricts sur la pollution microscopique des liquides car l'incidence médicale des “poussières” introduites par voie parentérale n'est pas négligeable.

LES PARTICULES ET L'ORGANISME

D'une manière générale, l'introduction dans l'organisme de corps étrangers provoque l'apparition d'une réaction inflammatoire macrophagique caractérisée histologiquement par la présence d'un granulome.

Lors d'autopsies systématiques de malades, VAN GLAHN examine régulièrement sur une période de dix ans des coupes pulmonaires et constate alors la présence de granulomes inflammatoires au niveau des plus petites ramifications des artères pulmonaires. Devant la grande fréquence de cas rencontrés chez des malades ayant subi avant leur mort des traitements médicaux intenses par voie intraveineuse, cet auteur pense à rapprocher la présence des réactions à corps étrangers, d'une possible contamination intraveineuse ayant comme support les liquides parentéraux.

Le trait commun de tous les malades présentant des granulomes pulmonaires est en effet qu'ils ont reçu dans une période n'excédant pas dix jours avant leur mort, des perfusions ou des transfusions sanguines. Soupçonnant qu'il s'agit de fibres de coton, d'après la forme des corps étrangers centrants les granulomes, il tient à le vérifier et étudie les lésions que celles-ci peuvent produire dans l'organisme en faisant une expérimentation chez le rat.

Les fibres de coton sont injectées dans les veines iliaques. Elles vont se loger dans les artères pulmonaires où elles provoquent une réaction macrophagique typique.

En examinant au microscope des coupes pulmonaires de 210 enfants décédés, à la recherche de corps étrangers, BRUNING constate que 150 d'entre eux ont reçu des liquides par voie intra-veineuse. Il ne retrouve que dans 12 p. 100 des cas des lésions évidentes au niveau des poumons ; les corps étrangers sont intra artériels. Il émet au départ l'hypothèse qu'il s'agit de substances médicamenteuses microcristallines éventuellement modifiées par une réaction de l'organisme, en se basant sur le fait que les substances au centre du granulome sont biréfringentes, caractéristique microscopique des structures cristallines. Mais ce caractère biréfringent est également une propriété des fibres végétales et il en vient à dire qu'il s'agit de fibres de cellulose en raison de la forme allongée et du centre clair.

Observant de même 25 nourrissons SARRUT et NEZELOF constatent des lésions artérielles pulmonaires caractérisées par une réaction macrophagique autour d'un corps étranger qui s'est révélé être une fibre de coton.

Ils recherchent les facteurs communs à tous ces nourrissons.

Dans la grande majorité des cas la ligature du cordon s'est effectuée sans problème.

Un seul de ces enfants a présenté des difficultés sérieuses de ligature du cordon ; les 24 autres ont reçu une injection intraveineuse :

- dont 3, une perfusion liquidienne unique ou multiple ;
- et 21 une transfusion sanguine unique ou multiple.

L'origine de ces corps étrangers se situe donc au niveau des liquides injectés.

La contamination des produits injectables se serait faite au cours des manœuvres de nettoyage et de stérilisation des flacons et de tout le matériel d'injection (aiguilles et seringues).

Dans l'ensemble les artérites pulmonaires macrophagiques semblent bien tolérées et ne pas être mises en cause quant à la mort de ces enfants.

Mais il n'existe pas que des lésions artérielles pulmonaires. En effet nous disposons d'autres voies d'injection en clinique humaine, que la voie intraveineuse classique. Certains examens paracliniques effectués assez couramment nécessitent une injection intra-artérielle.

Ainsi ADAMS a rapporté quatre cas d'embolie par fibre de coton au décours d'une artériographie chez l'homme. Dans les trois cas on a trouvé à l'autopsie de larges zones infarctées au niveau des reins.

De même CHASON rapporte dix cas d'embolies cérébrales par fibre de coton après une angiographie carotidienne chez l'homme. Les fibres ont une épaisseur de 10 à 20 et une longueur de 80 à 200 microns.

SILBERMAN rapporte 5 cas d'embolies cérébrales dans les mêmes conditions. Dans deux de ces cas il y a au niveau des artérioles cérébrales une importante réaction à corps étrangers, telle que le granulome a complètement obstrué les artères et provoqué un infarctus cérébral par ischémie.

Dans ces cas le mécanisme de pollution du liquide d'injection se fait par l'intermédiaire de la solution saline qui sert à rincer les seringues et le cathéter d'injection. En effet le soluté est mis dans une cupule à ciel ouvert. L'opérateur utilise des compresses en général déposées sur la même table que la cupule. Celles-ci libèrent des fibres très fines dans l'air ambiant et un certain nombre de particules retombe dans la cupule polluant le soluté salé. On a exclu la possibilité de pollution du liquide de contraste employé.

En dehors de ce point de vue histopathologique, P. MICHON, et Coll. ont observé des réactions de type pyrogénique chez certains malades alors que le matériel utilisé était réputé strictement apyrogène. La recherche des substances pyrogènes par les procédés usuels se révélait négative. L'origine de cette réaction est imputable aux tubulures plastiques utilisées pour la perfusion. Elle est due soit à des pyrogènes particuliers décelés par un effet cyto-toxique, soit à des substances issues de la dépolimérisation des plastiques.

De nombreux auteurs se sont attachés à essayer de prouver expérimentalement la toxicité de l'injection de particules dans l'organisme.

Déjà VAN GLAHN pour vérifier son impression que les fibres vues au microscope au cours d'examens histopathologiques proviennent des liquides de perfusion, injecte une suspension de fibres de coton dans les veines iliaques de rats. Une seule injection suffit pour reproduire les lésions artérielles pulmonaires constatées en pathologie humaine.

GARVAN et GUNNER après avoir injecté dans la veine marginale de l'oreille de lapins 500 ml de sérum, constatent à l'examen pulmonaire environ 5.000 granulomes péri-artériels.

Complicquant le protocole expérimental, WARTMAN introduit par voie intraveineuse chez des lapins une suspension dans du soluté salé de fibres de papier filtre, puis un mélange de fibrine humaine et de papier filtre, et enfin une suspension de papier filtre et de sang complet de lapin. Les résultats montrent que le papier filtre peut s'entasser et boucher l'origine d'un petit vaisseau pulmonaire, ou bien adhérer à la paroi, toujours d'une artériole pulmonaire, en produisant une artérite intense. Alors que l'artérite tend à s'estomper, l'embolie s'organise et laisse une cicatrice faisant hernie dans la lumière du vaisseau, réduisant le courant sanguin.

Il peut se produire selon LOCKHARDT, une vasoconstriction réflexe des artérioles pulmonaires après l'injection intraveineuse de très fines particules de verre.

STEBBENS et FLOREY constatent après l'injection dans l'oreille du lapin d'une suspension de particules dont la taille varie de 2 à 5 microns, l'agglutination de plaquettes auxquelles viennent adhérer les corps étrangers ainsi que des éléments figurés du sang : érythrocytes et leucocytes. Ils observent que la masse ainsi formée se déplace et va obstruer certains vaisseaux.

Les corps étrangers qui provoquent une réaction au niveau des artérioles pulmonaires sont progressivement éliminés par l'organisme. Ainsi P. CAZAL introduit par voie intraveineuse chez des lapins une suspension de paillettes de verre provenant de flacons défectueux. Les injections sont répétées plusieurs fois de suite et l'autopsie des animaux est précoce ou retardée.

A l'examen microscopique il constate la présence des paillettes dans les artérioles pulmonaires et non dans les autres viscères lorsque l'autopsie est précoce. L'animal sacrifié 35 jours après la dernière injection présente un poumon normal. L'élimination des paillettes est rapide et se fait sans séquelles.

Ces quelques expériences démontrent qu'une perfusion intraveineuse n'est pas sans risques si l'on considère la quantité et la taille des particules contenues dans les solutés. Pour JONAS entre également en jeu d'autres éléments, tels que la composition chimique et la forme des particules. Une particule peut être biologiquement inerte ou bien il se peut qu'elle provoque une réaction inflammatoire ou encore une réaction néoplasique, enfin elle peut sensibiliser l'organisme préparant le terrain à une future réaction allergique.

Une particule de 300 microns peut aller se coincer dans le lit vasculaire pulmonaire et ne produire aucune manifestation pathologique tant que la circulation collatérale du territoire intéressé reste suffisante. Si celle-ci devient insuffisante ou nulle dans un territoire donné, l'irrigation des tissus ne se fera plus et en conséquence la particule aura provoqué une souffrance puis une mort cellulaire.

Une telle éventualité au niveau du poumon ne porte pas à conséquence, à moins que l'inondation par les corps étrangers soit massive et prolongée, en raison de l'immense surface du lit capillaire pulmonaire ; mais les conséquences en sont autrement plus graves au niveau de la circulation cérébrale, rénale ou rétinienne.

Le lieu où la particule ira se loger a donc son importance. Les poumons agissent comme un filtre placé sur la circulation veineuse mais toutes les particules ne s'y arrêtent pas. Les particules au delà de 390 microns peuvent continuer leur chemin en évitant le lit capillaire pulmonaire et atteindre la circulation systémique où elles pourront au mieux aller se perdre dans les mailles du système réticulo-endothélial et au pire aller boucher une artériole rétinienne ou cérébrale ou rénale provoquant une ischémie locale donc une réduction des possibilités fonctionnelles de l'organe.

Les substances étrangères introduites par voie parentérale provoquent donc une lésion vasculaire qui la plupart du temps peut avoir un effet néfaste sur la circulation pulmonaire ou sur le vaisseau lui même. JAKES, sur une étude statistique a mis en évidence la corrélation entre le nombre d'actes médicaux et le nombre de granulomes pulmonaires observés par unité de surface. Ainsi le plus grand nombre de granulomes intravasculaires a été trouvé dans les poumons de malades qui avaient reçu la plus importante quantité de liquides par voie parentérale et avaient subi des interventions dans la sphère cranio-cérébrale. Le plus petit nombre de lésions a été trouvé chez des malades qui avaient reçu la plus petite quantité de liquides et avaient subi des interventions de chirurgie générale.

Mais il existe une corrélation encore plus visible entre le degré de réaction provoqué par la fibre de coton et la durée du traitement intraveineux. C'est pourquoi on pense que les fibres pourraient jouer un rôle important dans la production des infarctus pulmonaires.

L'aspect histopathologique des lésions provoquées par les fibres de coton est décrit par A. PAGES. Il distingue trois stades différents mais que l'on peut rencontrer chez un même sujet.

— au niveau de l'endartère, il constate une altération de la cellule endothéliale avec apparition de cellules géantes plurinuclées ;

- le granulome giganto-cellulaire se propage vers la média en repoussant les fibres élastiques et musculaires. Celles-ci se reconstituent après le passage du granulome ;
- celui-ci poursuit sa progression vers l'extérieur du vaisseau. L'adventice est repoussé puis traversé par l'ensemble corps étranger cellules inflammatoires.

En conclusion sous l'action combinée des cellules géantes et de la pression sanguine, le corps étranger est éliminé à travers la paroi vasculaire et vraisemblablement drainé par le système lymphatique.

La thérapeutique intraveineuse si elle est très répandue en pratique hospitalière en raison de ses avantages nutritifs et rééquilibrants n'est donc pas sans inconvénients du fait de la possibilité d'une trop grande pollution des liquides injectables. Le risque, si minime soit-il, existe, et le connaitre peut permettre de l'éviter. Les moyens dont on dispose pour éliminer ou sélectionner les mauvais et les bons flacons sont nombreux mais parfois insuffisants.

METHODES DE MESURE

Les moyens à notre disposition permettant d'examiner la qualité des solutés de perfusion et d'en évaluer le taux de pollution peuvent se classer en deux grandes catégories. Il y a d'une part les méthodes qui respectent l'intégrité de l'échantillon, elles ne donnent qu'un aperçu qualificatif. D'autre part il existe des méthodes nécessitant la destruction de l'emballage du soluté, le prélèvement d'une partie à fins d'analyse ; elles sont quantitatives mais apportent très souvent un facteur d'erreur du fait d'une pollution possible pendant les manœuvres d'examen.

A — Description des méthodes

1 — METHODES DE MESURE NON DESTRUCTRICES

a) Examen direct du soluté

Il existe plusieurs variantes : soit le produit est simplement regardé à la lumière du jour, soit à l'aide d'une forte lampe, soit examen à la lumière sur fond sombre. Cette technique est simple mais superficielle.

b) Visualisation des particules par un fin rayon de lumière monochromatique

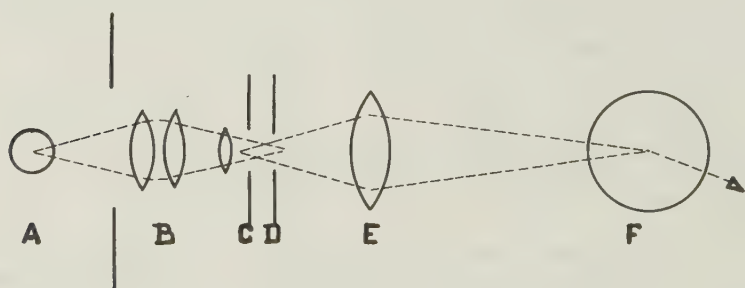
Cette méthode fait appel à l'effet Tyndall et a été utilisée comme moyen de départ par GARVAN et GUNNER et ensuite par VESSEY et KENDALL.

Le principe en est simple. Un fin rayon lumineux d'intensité et de taille définis est projeté au centre de l'échantillon à examiner. La lumière percutant les particules est réfléchiée et provoque, si l'on regarde l'échantillon sous un angle donné, un scintillement dont l'intensité et la surface est fonction de la taille de la particule.

L'appareillage utilise une lampe à iode de 50 watts et alimentée en 8 volts. Plusieurs lentilles focalisent la lumière sur un écran percé d'une fente verticale de taille calculée. En arrière de l'écran, une nouvelle lentille focalise le rayon sur le centre du flacon à examiner. Le verre du flacon agit lui-même comme une lentille cylindrique.

L'ensemble est contenu dans une boîte dont les parois sont peintes en noir mat. Son fond est ouvert et permet d'observer l'échantillon. On doit le regarder sous un angle de 20 à 30° par rapport au rayon incident.

Dans cette direction et avec un peu d'habitude, il est possible de se faire un jugement sur la taille des particules. Celles dont la taille est supérieure à 5 microns et l'index de réfraction modéré sont perçues comme des tâches lumineuses scintillantes et de couleur variable suivant l'angle de vision. Les particules plus petites mais au dessus de 1 micron se montrent moins lumineuses mais cependant très bien limitées.



- A : Source lumineuse
- B : Lentilles convergentes
- CD : Fentes
- E : Lentille convergente
- F : Flacon à examiner

c) Néphélométrie

C'est une méthode utilisant le même principe que la précédente mais ne donnant qu'une idée générale. Un faisceau lumineux est projeté sur l'échantillon à analyser. La lumière diffusée est recueillie à environ 90° du rayon incident par une cellule à couches d'arrêt et évaluée en fonction de l'intensité de la lumière incidente. Il y aurait proportionnalité entre la concentration des particules et le flux lumineux diffusé.

2 – METHODES DESTRUCTRICES

a) Filtration à travers une membrane suivie d'un examen microscopique.

C'est une méthode à la fois qualitative et quantitative. Elle a été peu à peu perfectionnée afin d'éliminer les risques de contamination externe pendant l'examen. Les risques d'erreur de comptage sont augmentés lorsque l'échantillon du soluté n'est pas assez important pour être représentatif ou bien lorsqu'en cours d'analyse les risques de contamination par l'air ambiant se multiplient malgré de grandes précautions d'installation.

Dans le but de diminuer ces erreurs à leur minimum, BEN TRASEN a décrit un appareillage qui supprime des manipulations inutiles. D'une part le liquide à analyser est directement prélevé dans son flacon original, d'autre part la totalité du liquide est utilisée. Sont ainsi éliminés les risques apportés par l'ouverture du flacon, le transvasement dans un récipient pour l'examen lequel peut ne pas être parfaitement propre malgré de grandes précautions. L'appareillage est simple dans sa conception et son application technique, et c'est seulement par cette simplicité que les erreurs sont en grande partie éliminées.

— Préparation du nécessaire d'échantillonnage.

Pour les bouteilles de soluté intraveineux on utilise un matériel de perfusion. Celui-ci est directement raccordé d'une part au flacon et d'autre part à une chambre de filtration en plastique contenant une membrane. La chambre de filtration est adaptée à une fiole à vide. Une pompe à vide est raccordée à cette fiole et réalisera une aspiration nécessaire à l'évacuation du liquide.

Un nettoyage très soigné de tout le matériel est nécessaire. Le tube d'échantillonnage et la chambre de filtration sont d'abord rincés avec de l'eau distillée et préalablement filtrée. L'opération est répétée avec de

l'alcool isopropylique ; les deux éléments étant raccordés, ils sont nettoyés intérieurement avec un jet de fréon. La membrane filtrante est, elle, seulement nettoyée avec le fréon.

La membrane utilisée est noire, mesure 25 mm de diamètre et sa surface est imprimée d'une grille. La taille des pores est de 0,8 microns. Donc toute particule dont la taille est supérieure à ce diamètre sera retenue à sa surface. Les filtres noirs se sont montrés plus pratiques à deux points de vue : d'une part ils sont plus reposants pour l'œil qu'un fond brillant, mais d'autre part, fait plus important, la majorité des particules mises en évidence jusqu'à ce jour sont brillantes et colorées ; le contraste est donc plus grand et l'observation plus aisée.

— Examen microscopique.

En utilisant le faible grossissement on parcourt en premier lieu toute la surface de la membrane. Ce premier examen renseigne immédiatement l'opérateur sur le niveau moyen de pollution de l'échantillon.

En second lieu, une vérification rend certain que les particules sont distribuées de façon régulière à la surface de la membrane, ce qui est nécessaire pour un comptage statistique.

— Technique d'échantillonnage.

On agite vigoureusement le flacon plusieurs fois pour remettre les particules en suspension. L'ensemble de la tubulure et de la chambre de filtration étant raccordé d'un côté au flacon et de l'autre à la fiole à vide, après avoir purgé le tube de son air, la pompe à vide est réglée. La dépression sera de 25 mm de mercure pour les solutés courants et si l'on soupçonne la présence de particules gélatineuses elle sera réduite à 5 mm de mercure de telle sorte que les particules de gel restent à la surface de la membrane en petits amas distincts.

Lorsque la filtration est terminée, le porte-membrane est ouvert et le filtre enlevé avec de fines pincettes, puis déposé sur le fond d'une boîte de Pétri qui est alors mise dans une chambre de séchage à température peu élevée. Après environ dix minutes le filtre est sec. On le place alors sur le plateau d'un microscope pour l'examiner.

Enfin, toujours à ce même grossissement, les particules d'une taille supérieure à 50 microns sont comptées et répertoriées suivant leur forme générale, puis classées en particules de 50 à 100 microns et supérieures à 100 microns.

En changeant l'objectif, grossissement 100 X, un nouvel examen permettra de compter les particules comprises entre 5 et 50 microns. Celles-ci sont comptées dans sept carrés pris au hasard à la surface de la membrane. On les classe en deux catégories : de 5 à 25 puis de 25 à 50 microns. Il reste possible de compter des particules de taille inférieure à 5 microns, mais il suffit de prendre une grille plus petite et un grossissement plus important.

— L'évolution des techniques électroniques a permis de perfectionner et de rendre plus rapide cette méthode de mesure tout en conservant l'aspect qualitatif.

L'échantillon à examiner subit les mêmes moyens de filtration, puis est placé sur le plateau d'un microscope. Une caméra fixée à celui-ci permet la retransmission de l'image à un écran de télévision. Les différents paramètres caractérisant les particules sont analysés par des modules d'ordinateur et les résultats apparaissent sous forme numérique au haut de l'écran de télévision. Il est possible d'effectuer des mesures sur chaque particule prise isolément ou bien sur la totalité des particules d'un champ.

L'examen direct au microscope permet à l'opérateur de déterminer les caractéristiques physiques des particules quelles que soient leurs dimensions.

b) Compteurs à résistance.

Il en existe plusieurs variétés. Nous avons utilisé un compteur de Coulter modèle A.

— Principe de l'appareil :

Le principe du compteur de particules consiste à faire passer au travers d'une micro-ouverture, placée entre deux électrodes, un liquide conducteur dans lequel les particules à étudier sont mises en suspension. Pour une concentration convenable de la suspension, les particules traversent une à une la micro-ouverture, déplaçant une certaine quantité de liquide à l'intérieur de celle-ci, et font ainsi varier la résistance entre les électrodes.

Si l'on applique une différence de potentiel entre les deux électrodes, chaque passage d'une particule dans la micro-ouverture produira une impulsion de courant dont l'amplitude sera proportionnelle au volume de la particule. Les impulsions de courant seront transformées en impulsions de tension, amplifiées, discriminées en amplitude et finalement comptées.

Chaque comptage automatique s'effectue sur un volume rigoureux et constant de la solution, au moyen d'un manomètre à mercure muni de contacts qui déclenchent et arrêtent le comptage.

— Mode de fonctionnement :

Le compteur de COULTER mesure le nombre et la dimension globale des particules en suspension dans un liquide électriquement conducteur. Ceci s'effectue en obligeant la suspension à circuler à travers une petite ouverture placée entre deux électrodes immergées dans le liquide. La première se trouve dans un tube en verre sur lequel est percé la micro-ouverture la seconde est extérieure au tube. Celui-ci est relié à un manomètre à mercure, et, par l'intermédiaire d'un robinet à une source extérieure de vide. L'ensemble tube de verre et électrode extérieure est plongé dans un b cher contenant l'échantillon à analyser.

Lorsqu'on ouvre le robinet de contrôle, le vide entraine la circulation de la suspension à travers l'ouverture en déséquilibrant le manomètre à mercure. La fermeture du robinet isole l'ensemble du système assurant le vide. Le manomètre tend à reprendre son équilibre et l'action du siphon à mercure continue la circulation de la suspension à travers l'ouverture. Le comptage se déclenche automatiquement lorsque la colonne de mercure en est à un certain point de sa course et s'arrête à un autre point. Le temps de ce comptage est, comme la quantité de liquide analysé, constant et absolument reproductible d'une mesure à une autre.

La particule passant par l'ouverture entraine avec elle une certaine quantité de liquide conducteur, de volume égal à elle, modifiant ainsi la différence de potentiel entre les deux électrodes. Ceci produit une impulsion de tension dont l'amplitude est proportionnelle au volume de la particule, elle est ensuite amplifiée puis envoyée sur un circuit à seuil réglable manuellement. Seules seront comptées les impulsions dont l'amplitude atteint ou dépasse ce seuil. Celles-ci sont visualisées sur un oscilloscope qui facilite le choix du niveau de seuil pour une taille de particule donnée. La hauteur de l'impulsion et la réponse instrumentale sont essentiellement proportionnelles au volume de la particule et à la résistivité du fluide.

Ce principe de comptage ne permet pas de discerner d'une façon significative la forme des particules et en conséquence les résultats sont exprimés en équivalents sphériques.

B — Choix d'une méthode

Lorsque l'on veut étudier la pollution des solutés de perfusion intraveineuse, on a donc devant soi plusieurs méthodes qui présentent

chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Ce sera alors en fonction de ce que l'on recherche que l'on choisira.

On peut demander soit une analyse globale de la qualité du soluté, soit une évaluation quantitative de la pollution, soit l'un et l'autre c'est-à-dire l'identification des agents polluants et leur répartition en taille et nombre.

a) L'examen visuel direct ne permet guère de détecter la présence de particules dont la taille soit inférieure à 50 microns, du fait du pouvoir de séparation moyen de l'œil. Cette méthode est cependant très largement employée par les fabricants de solutés de perfusion pour un contrôle grossier de leur production. Les flacons où seront visibles des particules en suspension devront être rejetés comme l'indiquent les différentes pharmacopées : "Les solutés aqueux injectables . . . sont limpides et ne contiennent pas de particules en suspension, même après agitation".

Cette méthode est donc rapide et permet de contrôler à peu de frais tous les flacons de soluté avant de les livrer au commerce.

b) L'examen avec un faisceau lumineux monochromatique donne de plus amples renseignements quant à la taille des particules puisque l'on peut évaluer la présence de poussières de moins de 5 microns. Cette méthode est considérablement plus rigoureuse que l'inspection à la lumière ordinaire comme l'ont montré Erick SANDELL et Lennard ERNEROT. Ainsi dans une étude expérimentale, ces auteurs rapportent qu'un flacon rejeté trois fois sur dix à l'examen visuel fut rejeté neuf fois sur dix avec le faisceau lumineux.

Cette méthode que l'on peut considérer comme la précédente, plutôt comme un moyen de détection, a été utilisée par GARVAN et GUNNER puis VESSEY et KENDALL comme une sélection préalable des flacons pour une analyse avec un compteur de particules : au milieu d'un lot complet de solutés sont ainsi choisis ceux qui semblent les meilleurs et les moins bons.

Mais d'après SANDELL on ne peut trouver de relation entre les résultats de l'inspection visuelle et ceux obtenus avec un compteur. En effet l'inspection permet seulement de mettre en évidence les particules de taille de 20 à 30 microns, c'est-à-dire des fibres de coton, alors que les compteurs s'attachent surtout aux particules allant de 2 à 10 microns qui sont de vraies poussières.

c) La filtration suivie d'examen microscopique est une méthode intéressante du fait qu'elle est à la fois qualitative et quantitative. A l'encontre elle ne peut se pratiquer que sur un échantillon de solutés pris au hasard, car elle nécessite l'ouverture du conditionnement. Tel que l'on doit le pratiquer cet examen permet donc de recueillir sur la membrane filtrante toutes les particules contenues dans le soluté de la plus petite à la plus grande.

L'examen microscopique permet un contrôle rapide de la qualité du produit tel qu'il est vendu dans le commerce ; il peut également définir des résultats quantitatifs qui devront se conformer à une norme pour que les produits soient qualifiés de bonne qualité. La visualisation des particules permettant d'en définir les qualités géométriques, la couleur, donne des indications sur la source des particules.

Beaucoup de choses peuvent être déduites de la simple observation microscopique mais il faut bien reconnaître que pour une analyse quantitative de la pollution des solutés cette méthode est longue et fastidieuse en regard de ce que l'on peut obtenir par des moyens mécanisés.

Il semblerait que la modernisation de ce système, à l'aide d'une caméra et d'un écran de télévision, apporte un regain d'intérêt à l'examen microscopique en ce qui concerne ce problème.

d — Le compteur à résistance est théoriquement le meilleur moyen de comptage des petites particules car sa marge d'erreur serait d'environ 1 p. 100. Mais son utilisation demande l'ouverture du flacon, le prélèvement d'une certaine quantité de liquide pour l'analyse, ce qui revient à dire que l'on analyse qu'une partie du flacon. Donc, d'une part, il existe au cours de la manutention des risques de pollution par l'air ambiant et le bécher contenant le soluté, et, d'autre part, on utilise qu'un échantillon du flacon. D'autres facteurs d'erreur se glissent dans cette expérimentation. On peut citer le fait que tout au long de l'examen l'échantillon est très insuffisamment protégé de l'air extérieur à telle enseigne qu'il faudrait travailler dans une atmosphère libre de poussières et avec les précautions élémentaires d'habillement. On peut dire également, que, du fait que ce compteur fonctionne en présence d'un liquide conducteur, il faut rajouter une solution électrolytique aux solutés de glucose ou bien d'autres produits d'administration parentérale courante.

Au cours de l'utilisation de ce compteur il y a aussi de nombreuses précautions à prendre quant aux raccordements électriques pour éviter de voir les comptages brusquement augmentés par un parasitage extérieur.

Malgré ces inconvénients que l'on peut qualifier de parallèles, le compteur de Coulter représente un moyen rapide et efficace de contrôle des solutés et il donne un moyen fiable de se rendre compte de la pollution réelle des liquides injectables.

4 – LES PARTICULES CONTENUES DANS LES SOLUTES

Quelles sont donc ces particules et d'où proviennent-elles ? C'est là une question que l'on est en droit de se poser car si l'on peut y répondre entièrement un pas sera fait dans le sens d'une amélioration des solutés de perfusion.

a – Nature des particules

GARVAN et GUNNER, de même que Hurst, les ont identifiées après un examen microscopique et des techniques d'analyse micro-chimique. Ils les ont classées en trois catégories :

1 – particules de caoutchouc.

2 – particules dites chimiques :

- particules de 1 micron et moins formant un dépôt de couleur noire, brune, jaune ou verte ;
- grands cristaux colorés en jaune le plus souvent ou en rose ;
- grands cristaux transparents anisotropiques, présentant des couleurs d'interférence à la lumière polarisée. Leur identification est difficile ; cependant les auteurs ont mis en évidence la présence de charbon, d'oxyde de zinc et de silicates.

3 – particules organiques :

- fibres de cellulose ;
- champignons ;
- fragments de cheveux ;
- grains d'amidon ;
- diatomées.

Les éléments polluants sont donc très variés quant à leur nature physico-chimique. Nous avons également pratiqué des examens microscopiques de filtrats de solutés de perfusion.

Certains des flacons examinés paraissaient propres à l'œil nu, c'est à dire qu'à l'examen on ne pouvait pas déceler de particules en suspension. L'examen microscopique révéla cependant la présence de plusieurs fibres de coton dont on évalua la longueur moyenne entre un demi et un millimètre.

D'autres flacons nous avaient paru vraiment "pollués". Microscopiquement on a vu un grand nombre de fibres de coton, mais peu éloigné des flacons précédents, mais il y avait surtout un grand nombre de très fines particules noires qui tapissaient le fond de la membrane, et, se détachant vraiment bien, de gros cristaux transparents et d'autres plus petits et roses ou jaunes.

A un fort grossissement nous avons également vu une formation ressemblant à un protozoaire et une diatomée.

b — Mécanisme de contamination.

Depuis les éléments constitutifs des solutés de perfusion jusqu'au flacon prêt à l'emploi, il y a de nombreuses causes de pollution.

1 — AU STADE DE LA FABRICATION

On reconnaît que dès les produits de départ jusqu'à la mise en bouteille, les risques de pollution s'additionnent.

Il y a trois principales sources de pollution :

- le produit lui-même peut être contaminé ;
- le flacon peut ne pas être parfaitement propre au sens microscopique du mot ;
- le bouchage peut apporter sa part de pollution extérieure.

Les particules contenues dans le produit brut avant son conditionnement peuvent provenir des éléments entrant dans sa composition : eau distillée, sucre, sel, etc . . . Les cuves de mélange et les tuyauteries peuvent relâcher des oxydes ou des particules métalliques provenant des parois. Les filtres dégrossissants disposés à la sortie des cuves lâchent obligatoirement un grand nombre de fibres de cellulose. Les purges d'air sont trop souvent protégées par des bouchons d'ouate ou de coton.

La pollution des récipients peut avoir aussi, trois origines différentes :

- les particules demeurent dans le flacon après un rinçage ou un nettoyage à l'air comprimé insuffisant ;

- si les flacons sont nettoyés par injection d'air, celui-ci peut ne pas être parfaitement propre ou bien les particules retirées peuvent se redéposer dans le flacon et ainsi le recontaminer ;
- les flacons sont nettoyés avec de l'eau non filtrée.

Il est essentiel, en effet, que l'eau utilisée pour ces nettoyages soit ultrapropre et ne contienne pas de particules d'une dimension inacceptable dans le produit fini. Il est évident que les flacons ne peuvent pas être plus propres que l'eau qui aura servi à leur nettoyage et surtout en ce qui concerne l'eau du dernier rinçage.

Le bouchage des flacons amène le même genre de remarques. Les bouchons neufs ont déjà leur contingent de particules soit après leur fabrication soit celles qu'ils ont recueillies lors de leur exposition à l'air. L'eau utilisée pour leur rinçage doit être rigoureusement filtrée et l'agitation des bouchons dans les bains de nettoyage soigneusement contrôlée.

L'air ambiant n'est jamais dépourvu de fines particules en suspension. Celles-ci sont toujours susceptibles de se déposer sur les flacons ou sur les solutés avant bouchage. Il convient donc d'éliminer les risques de pollution aérienne : chevelures non couvertes, lavage ou balayage des sols pendant l'opération, le port de vêtements inadaptés, la manipulation de papier dans la salle de fabrication. Mais à part quelques cas très spéciaux, la pollution du produit par des particules aériennes est minime comparée à la pollution du liquide.

2 — Le mécanisme principal de la contamination serait pour GARVAN et GUNNER constitué par les bouchons de caoutchouc que l'on trouve sur tous les flacons de verre.

Ils ont, en effet, constaté que la plupart des impuretés provenaient des bouchons et qu'elles étaient contenues dans les matières premières servant à leur fabrication.

Pour le prouver ils ont comparé microscopiquement les dépôts d'impuretés provenant de flacons de solutés injectables avec ceux issus d'une solution obtenue par ébullition pendant une demi-heure de deux bouchons de caoutchouc dans de l'eau distillée préalablement filtrée. Les éléments étaient qualitativement semblables.

Ils expliquent ce fait parce que lors de la vulcanisation le caoutchouc emprisonne des bulles d'air, lui donnant l'aspect d'un rayon de miel, aux couches extérieures comprimées, lisses et cependant friables. Au moment de

la stérilisation à l'autoclave, sous l'effet de la chaleur et du vide qui se crée dans le flacon, ces bulles se dilatent, provoquant de microruptures de la surface du caoutchouc, libérant ainsi des particules. Durant le stockage le vide à l'intérieur du flacon continue ce processus, augmentant ainsi le nombre des "poussières".

La présence d'air emprisonné dans le caoutchouc est prouvé par le fait que lorsque l'on recouvre un bouchon d'eau distillée et qu'on le soumet à une pression de 700 millimètres de mercure, il laisse échapper de nombreuses bulles d'air pendant plus d'une heure.

Pour vérifier cette hypothèse Groves et Major ont effectué des stérilisations répétées de flacons fermés par un bouchon de caoutchouc. Ils s'aperçurent alors que le comptage moyen des particules s'élève avec le nombre de stérilisations.

P. AMACKER et P. BOYMOND ont également vérifié le fait que la stérilisation provoque une augmentation des particules. Cette augmentation est faible pour les flacons de verre fermés par du caoutchouc ou du téflon ; elle est très forte pour les récipients en plastique. Le conditionnement du produit joue donc aussi son rôle dans l'importance du nombre des particules contenues dans les solutés.

3 – INFLUENCE DU CONDITIONNEMENT DES SOLUTES

Plusieurs facteurs concourent pour polluer les liquides injectables. Les solutés qui existent sur le marché actuellement sont présentés sous deux formes principales. Les uns sont contenus dans des emballages de plastique de diverses sortes, les autres dans des flacons de verre fermé avec un bouchon de caoutchouc ou bien recouvert d'une rondelle de téflon.

Diverses expérimentations rendent compte des avantages de ces conditionnements quant à la pollution du liquide qu'ils renferment.

a – Différence apparaissant entre les flacons de verre et les ampoules de plastique.

Parmi les premiers GROVES et MAJOR voulurent différencier ces deux modes de conditionnement. Pour ceci ils utilisèrent un compteur de COULTER modèle A, avec un tube dont l'ouverture était de 70 microns et le seuil de sélection réglé pour mesurer toutes les particules dont l'équivalent sphérique est d'au moins 1,3 micron. Le réglage de la pompe de mercure faisait que la quantité de liquide analysée à chaque comptage était de 0,5 ml. Pour chaque soluté de chlorure de sodium analysé ils effectuèrent dix comptages successifs.

Après avoir testé quarante flacons des deux sortes, ils constatèrent qu'il y a 10 fois moins de particules dans les récipients en plastique que dans les flacons de verre fermés avec du caoutchouc.

Récipients	Lot de solution de ClNa 0,9%	Nombre de particules supérieure à $1,3\mu$ par ml moyenne	Déviati on standard
Récipient en plastique 500 ml	a*	284	77
Bouteille en verre avec bouchon en caoutchouc	b**	2.092	518

* Stocké pendant 2 ans.

** Récemment préparé.

Ces résultats ne tiennent pas compte de la date de fabrication des solutés mais donnent cependant une différence significative.

Afin d'éliminer les risques d'erreur apportés par le stockage, plusieurs lots d'ampoules de plastique et de flacons de verre fabriqués au cours de la même année et également du même mois, furent examinés et on trouva une différence tout à fait semblable, comme le montre le tableau suivant :

Pack	Batch	Date of preparation	Mean count per mil particles >1-3 microns
Plastic ampoule	c	22.7.63	420
Plastic ampoule	d	19.7.63	85
Plastic ampoule	e	26.7.63	121
Plastic ampoule	f	5.6.63	233
Rubber-plugged-glass bottle	g	27.6.63	7.463
Rubber-plugged glass bottle	h	26.7.63	2.642
Rubber-plugged glass bottle	i	18.7.63	1.566
Rubber-plugged glass bottle	j	10.7.63	1.353

Ces auteurs montrèrent également que la stérilisation entraîne une augmentation immédiate du nombre des particules, aussi bien dans les flacons de verre que dans les plastiques. La filtration des liquides avant autoclavage étant identique pour les deux variétés d'emballage.

Récipients	Particules supérieures à 1,3 μ par ml	
	non autoclavé	autoclavé
Récipients en plastique	610	868
Bouteille en verre avec bouchons en caoutchouc	2.000	4.512

Nous constatons que l'augmentation est beaucoup plus forte dans les flacons de verre que dans les emballages de plastique, preuve pour ces auteurs que la source principale de la pollution se situe au niveau des fermetures en caoutchouc.

De leur côté P. AMACKER et P. BOYMOND ont entrepris une expérimentation en vue de vérifier les hypothèses émises par les auteurs précédents. En effet dans les résultats donnés par GROVES et MAJOR ils ont relevé que, avant autoclavage il y a un nombre beaucoup moins élevé de particules dans les flacons en plastique que dans les flacons de verre montrant que la filtration au départ était meilleure dans les premiers.

Ils ont donc utilisé un compteur de COULTER de type D, habituellement utilisé pour le comptage des globules sanguins. Le diamètre d'ouverture est de 100 microns et la mesure a été faite sur un volume de 0,5 ml ; le réglage du seuil de sélection a été étudié pour mesurer des particules d'un équivalent sphérique de 2,5 microns. Les mesures furent effectuées sur des solutés injectables de chlorure de sodium à 0,9 p. 100, qui furent filtrés avant examen par trois méthodes différentes.

Ils effectuèrent des comptages avant et après filtration puis après autoclavage pour les 2 types de conditionnement :

Avant filtration			Après filtration selon								
			A*			B*			C*		
$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n
393	118	25	217	47	25	279	130	10	117	125	50

* Voir filtration

Avant stérilisation			Après stérilisation 120°, 30 min.						Après 7 jours de stockage		
			fermeture téflon			fermet. caoutchouc			fermet. caoutchouc		
$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n
217	47	25	305	125	25	316	64	25	310	74	15

Avant stérilisation		Après stérilisation autoclave 105°, 30 min.		Après 7 jours de stockage		Après 40 jours de stockage	
$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
209	136,8	3.275	484,7	357	147,3	269	74,6

Devant ces résultats on voit que la filtration quelle que soit la méthode choisie diminue le nombre des particules ; cependant les chiffres obtenus montrent que cette diminution est faible. Immédiatement après stérilisation il y a une augmentation des particules, mais cette augmentation est faible pour les flacons de verre fermés avec du caoutchouc ou du téflon alors qu'elle est très forte pour les récipients en plastique.

Donc, au départ il n'y a aucune raison pour que les plastiques soient plus propres que le verre. Si après la stérilisation l'augmentation du nombre des particules dans les récipients en plastique est plus forte que dans le verre cela n'est plus vrai après stockage.

b) Améliorations apportées par l'élimination de la pollution par les bouchons de caoutchouc :

Reprenant l'hypothèse de GARVAN et GUNNER selon laquelle le principale source de pollution se situerait au niveau des fermetures en caoutchouc certains fabricants ont laqué ou adjoint une rondelle de plastique à leurs bouchons.

Les résultats de comptages donnés par P. AMACKER et P. BOYMOND ne montrent guère de différence entre les deux types de fermeture.

Avant stérilisation			Après stérilisation 120°, 30 min.						Après 7 jours de stockage		
			fermeture téflon			fermet. caoutchouc			fermet. caoutchouc		
$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	x	s	n
217	47	25	305	125	25	316	64	25	310	74	15

Mais VESSEY et KENDALL, en analysant deux produits d'origine différente, et l'un à fermeture normale et l'autre avec une rondelle de plastique surajoutée, trouvent des résultats opposés. La différence est grande entre les deux lots de solutés.

Comparaison entre bouchons normaux et laqués

bouchon	nombre d'échantillons	diamètre des particules en μ			
		2	3,5	5	10
normal	23	13.850	4.120	1.580	183
laqué	6	4.939	1.049	315	52

4 - INFLUENCE DU STOCKAGE

Nous avons vu qu'immédiatement après la stérilisation le nombre des particules augmentait plus dans les récipients en plastique que dans les flacons de verre. Au cours du stockage le phénomène est inversé, c'est-à-dire que le nombre des particules se maintient dans les flacons de verre et tend même à augmenter, alors que ce nombre diminue et se maintient à niveau égal dans les emballages de plastique.

Ceci s'explique par le fait que la stérilisation des ampoules de plastique libère des éléments à partir de la paroi et que ceux-ci par un phénomène de charges électriques, retournent s'y accoler lorsque le soluté est au repos. Quant aux flacons de verre avec fermeture de caoutchouc, nous avons vu que l'augmentation des particules pendant le stockage pouvait s'expliquer par un langage constant de particules par le bouchon de caoutchouc du fait du vide régnant à l'intérieur du flacon.

ERICK SANDELL et LENNART ERNEROT ont voulu étudier la décroissance des particules après la stérilisation.

Pour étudier ce phénomène ils remplirent vingt flacons de 100 ml. de soluté [#]salé physiologique, qu'ils fermèrent avec des bouchons de caoutchouc. Ces flacons furent mis à l'autoclave à 120° pendant 20 minutes et emmagasinés dans une pièce à température constante. Le comptage des particules dans les solutions fut fait périodiquement, et pour chaque série d'analyses au moins 5 flacons étaient utilisés.

Changement du nombre des particules pendant le stockage

Particules/ml	Nombre de jours de stockage					
	1	3	6	10	17	28
> 3 μ	154	129	85	83	51	34
> 5 μ	35	30	19	20	15	10

Ils en concluent que le nombre de particules décroît pendant 4 semaines d'environ 80 p. 100 et atteint approximativement les valeurs initiales.

5 - EXEMPLES DE COMPTAGES DE SOLUTES DE PROVENANCE DIVERSE.

Seuls VESSEY et KENDAL, ont fait une étude portant un grand nombre de solutés de provenance très disparate. Ces auteurs ont examiné toutes les solutions que l'on peut se procurer en Australie. Elles provenaient de sept laboratoires différentes : quatre étaient Australiens, les autres soit Anglais ou Allemands.

Les mesures ont été effectuées sur un compteur de COULTER de modèle A avec une ouverture de 100 microns, Le seuil a été réglé pour obtenir des comptages des particules de dimensions suivantes:

— 2, 3,5, 5, et 10 microns.

Pour éliminer les risques de contamination externe, ou tout au moins une partie, ils utilisèrent un perfuseur raccordé au flacon à analyser. A la place du bécher habituellement utilisé pour contenir le liquide à compter, ils employèrent un tube de 2,5 cm. de diamètre sur le côté duquel existe un petit orifice prolongé par un tube destiné à recevoir le perfuseur.

Pour chaque lot de solutés correspondant à un fabricant donné, un groupe de 6 à 10 flacons a été examiné visuellement avec un fin rayon de lumière, comme il a été précédemment décrit. Lorsque tous les solutés apparaissent identiques, un à deux flacons sont pris pour l'analyse, mais lorsque il n'y a pas de différence notable visible on choisit le flacon le meilleur et le plus pollué.

Les résultats montrent qu'il y a de grandes variations entre tous les fabricants.

Comptage de solutés divers

fabricant	nombre d'échantillons	diamètre des particules en μ			
		2	3,5	5	10
A1	29	11.760	3.401	1.286	152
A2	16	2.255	586	186	28
B	11	2.212	592	199	26
C	22	185	50	18	8
D	25	1.275	296	97	17
E	9	4.863	1.092	363	35
F	7	245	73	27	10
G	18	241	48	18	9

Par la suite, ils ont examiné des solutés préparés par un grand nombre de pharmacies hospitalières australiennes ; l'examen fut du même type et on peut donc comparer ces deux genres de fabrication.

On constate d'abord que, d'une manière générale, les solutés du commerce sont de meilleure qualité d'une part, et que, d'autre part, la différence entre les meilleurs flacons et les plus mauvais à l'examen visuel, est encore plus accentuée et bien démontrée par le compteur de COULTER, en ce qui concerne les fabrications hospitalières.

Il apparait clairement en regardant ces résultats qu'il y a grand besoin d'une amélioration qualitative pour beaucoup de solutés du commerce et pour tous les produits hospitaliers.

C'est pourquoi, VESSEY et KENDAL soutenus en cela par Miss BURCHETT, proposent un niveau standard de pollution en dessous duquel devraient se situer tous les produits répandus dans le commerce.

Comparaison entre fabrication hospitalière et commerciale

source des solutés	nombre de solutés	diamètre des particules en μ			
		2	3,5	5	10
Fabricant					
G	12	101	20	10	7
F	7	245	50	27	8
C	22	185	73	18	10
D	25	1.275	296	97	17
A	16	2.255	586	186	28
B	11	2.212	592	199	26
E	9	4.863	1.092	363	35
Hôpital					
1	3	10.659	1.719	433	40
2	4	5.552	1.179	378	30
3	3	4.722	1.217	355	64
4	5	4.036	618	157	12
5	3	12.444	2.684	832	64
6	4	3.989	1.141	375	34
7	4	4.929	966	306	27
8	4	9.659	2.769	960	109
9	12	11.612	2.591	916	133

Ainsi il ne faudrait pas dépasser :

- 1.000 particules/ml. de 2/U
- 250 particules/ml. de 3,5/u
- 100 particules/ml. de 5/u
- 25 particules/ml. de 10/U

Les produits contenant plus de particules dans chaque catégorie de taille seraient alors rejetés comme impropres à la consommation médicale.

R. W. LINES nous donne un autre aperçu de la pollution dans les flacons que l'on est amené à utiliser tous les jours. Cet auteur a analysé des solutions qui ne sont pas conductrices en elles-même. Il est clairement nécessaire de rajouter une quantité de solution électrolytique déterminée soigneusement filtrée et comptée avant l'emploi, mais les résultats qu'il donne concernent des solutés salés physiologiques sous conditionnement de plastique et de verre fermé avec des bouchons de caoutchouc.

Origine	nature de l'emballage	diamètre des particules en μ			
		2	3,5	5	10
Angl.	tout plastique	252	108	25	3
Angl.	verre	2.980	780	223	31
Angl.	et	1.275	324	141	14
U.S.A.	bouchon de	80	23	9	1
U.S.A.	caoutchouc	482	145	51	7

Nous avons donc vu au cours de cette revue bibliographique, que le problème posé par la pollution des solutés de perfusion tant en ce qui concerne les conditions de fabrication que les désordres organiques engendrés n'est pas simple.

Par diverses études expérimentales nous avons voulu nous faire une opinion des risques encourus par la perfusion de solutés trop "sales" ou bien à propos de l'origine des particules. L'ensemble des solutions utilisées quotidiennement dans notre hôpital ont été analysées avec un compteur à résistances afin de savoir quel était le niveau moyen de pollution des produits que nous utilisons.

M. DAVIS et coll. rapportent tout dernièrement leur étude sur des solutés de fabrication américaine. Ils ont analysé les échantillons suivant la méthode Millipore. Ils en concluent que le nombre de particules est très variable suivant les fabricants et chez un même fabricant suivant le type de soluté et les lots de solutés.

Les perfuseurs contiennent autant de particules que le soluté lui-même.

Les solutés sous emballage plastique sont plus pauvres en particules que les flacons de verre.

Le filtre final que l'on peut disposer sur la tubulure semble être très efficace pour retenir les particules du soluté.

EXPÉRIMENTATIONS PERSONNELLES

ESSAI DE DETERMINATION DE L'ORIGINE DES PARTICULES

Deux auteurs ont émis en la soutenant l'hypothèse que la majorité des particules contenues dans les solutés provenait des bouchons de caoutchouc.

VESSEY et KENDAL ont pratiqué des comptages dans des solutés du commerce en comparant les flacons bouchés uniquement avec du caoutchouc et ceux qui associent le caoutchouc et une rondelle de plastique isolant le soluté de l'élément supposé polluant.

Comptage de solutés stérilisés au contact de bouchons de caoutchouc

bouchon	diamètre des particules en μ		
	2	3,5	5
sans bouchon	1.312	346	126
laqué	1.992	426	150
normal	75.354	9.252	1.500

Ils firent également une comparaison entre trois solutions identiquement préparées et mises en flacon, :

- les uns non bouchés servant de contrôle ;
- d'autres avec un bouchon protégé par plastique d'autres, enfin, avec un simple bouchon de caoutchouc.

Les résultats semblent montrer clairement que ce sont les flacons bouchés normalement qui contiennent le plus de particules.

GROVES et MAJOR ont stérilisé plusieurs fois de suite des flacons avec un bouchon de caoutchouc et ont constaté une augmentation du nombre des particules proportionnelle au nombre de stérilisations.

Pour essayer d'appuyer cette hypothèse nous avons fait une expérimentation suivant le modèle de ces derniers auteurs.

De l'eau distillée a été filtrée trois fois consécutives à travers un filtre aux pores de 0,8 microns. Elle nous servit à nettoyer les flacons et les bouchons.

Une solution de chlorure de sodium à 0,9 p. 100 a également été préparée de cette manière.

Nous avons pris 8 flacons avec 8 bouchons de caoutchouc neufs. Ils ont été rincés trois fois avec l'eau distillée puis les flacons ont été remplis de 200 ml de soluté salé.

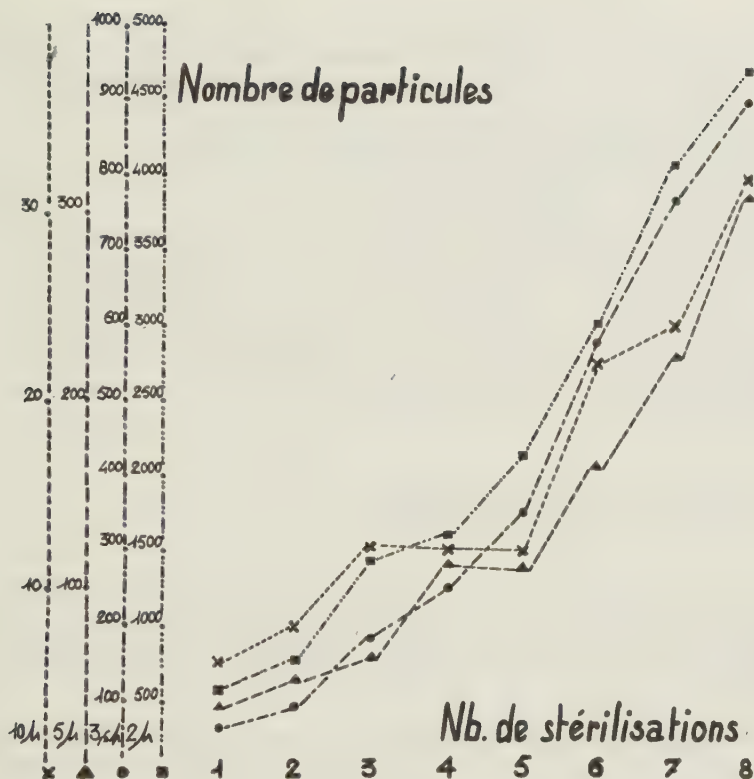
Le premier flacon était alors compté sans être stérilisé.

Les autres flacons furent passés à l'autoclave à 120°C pendant 20 minutes, une fois pour le flacon numéro deux, deux fois pour le troisième et ainsi de suite, jusqu'à sept fois.

Entre chaque stérilisation nous avons juste laissé le temps aux flacons de se refroidir complètement. Ils furent tous analysés avec le compteur de COULTER le lendemain, les uns à la suite des autres.

Flacon n°	Diamètre des particules en μ			
	2 μ	3,5 μ	5 μ	10 μ
1	516	60	34	6
2	740	94	50	8
3	1.492	180	62	12
4	1.600	260	110	12
5	2.160	356	110	12
6	2.910	576	166	22
7	4.140	780	222	24
8	4.800	920	310	32

Influence des bouchons de caoutchouc lors de stérilisations répétées



Nous constatons :

- que la solution de chlorure de sodium non stérilisée contient déjà un certain nombre de particules de toutes les dimensions et cela, malgré les précautions prises pour la préparation du soluté ;
- que le nombre des particules augmente après chaque stérilisation, d'abord progressivement, puis très rapidement ;
- que l'augmentation des particules est sensiblement parallèle pour chacune des quatre dimensions mesurées.

Ceci nous amène à conclure que la stérilisation entraîne une libération de particules à partir du bouchon de caoutchouc car en effet entre la mise en flacon et l'analyse il n'y a pas eu d'autre manipulation que le passage à l'autoclave, que cette augmentation est proportionnelle au nombre de stérilisation.

A l'encontre, un soluté produit par un fabricant quel qu'il soit, n'est jamais stérilisé sept fois de suite, pas même trois fois. Nous ne pouvons donc que nous servir de cette expérimentation pour expliquer le fait que le stockage entraîne une augmentation des particules par libération progressive de substances diverses à partir des alvéoles contenues dans la masse du caoutchouc sous l'influence du vide intérieur au flacon.

Ces stérilisations répétées produiraient seulement un vieillissement prématuré des solutés.

D'autre part les fibres de cellulose ou les fragments de cheveux assez fréquemment rencontrés dans les solutés examinés microscopiquement, ne proviennent évidemment pas des bouchons de caoutchouc.

COMPTAGE DE DIVERS SOLUTES UTILISES AU CENTRE HOSPITALIER REGIONAL DE SAINT-ETIENNE

Nous avons donc examiné le plus grand nombre de solutés différents actuellement en usage. Il n'y avait bien entendu pas que des solutions électrolytiques, et que nous avons donc dû rajouter un peu de chlorure de sodium.

GROVES et MAJOR avaient compté des solutions de dextrose à 5 p. 100 en ajoutant dans le flacon à examiner une solution de chlorure de sodium à 4 p. 100 en quantité proportionnelle. Un calcul simple permettait alors de déduire le nombre de particules comptées dans la solution électrolytique du chiffre trouvé, pour avoir les résultats définitifs de l'échantillon.

La solution de chlorure de sodium que nous avons préparée était très concentrée. Ainsi 9 g de sel étaient dissous dans 100 g d'eau.

Un soluté salé physiologique contient 0,9 g de sel pour 100 g d'eau. Donc, lorsque la quantité à analyser est de 100 ml, en ajoutant 10 ml de notre solution, nous nous trouvons dans les mêmes conditions électrolytiques que pour les solutés physiologiques. Ceci est important car le compteur est calibré différemment pour chaque système d'électrolytes. Les résultats obtenus sont donc tout à fait comparables.

Notre solution salée au 1/10ème a été préparée à partir d'eau distillée et de chlorure de sodium officinal purifié, puis nous l'avons filtrée trois fois de suite en la passant à travers un filtre de 0,45 microns, et enfin comptée.

Le 1/10ème des particules alors répertorié a été par la suite déduit des échantillons analysés pour obtenir des résultats. On élimine ainsi l'influence de la pollution du soluté électrolytique lui-même.

Nous avons utilisé un compteur de COULTER modèle A, avec une ouverture de 100 microns. La mesure était faite sur un volume de la solution de 0,5 ml. Chaque flacon analysé a subi trois comptages successifs pour chaque réglage de seuil, c'est-à-dire pour chacune des 4 tailles recherchées. Les résultats obtenus ne devaient pas être différents de plus de 10 p. 100. Une moyenne entre les trois mesures effectuées a donné le nombre de particules par demi millilitre.

Dans les tableaux suivants les résultats sont donnés pour un volume de 1 Millilitre.

Résultats :

Etant donné les différences existant entre les emballages nous avons divisé nos comptages en deux grands groupes :

- les solutés contenus dans un emballage de verre, fermé ou non par un bouchon de caoutchouc ;
- les solutés sous emballage plastique.

1 — Flacons de verre :

Comme pour tous les résultats suivants nous avons classé les flacons examinés en fonction de la taille des particules dans la classe de 2 microns, par ordre décroissant.

Tous les flacons examinés sont de la même année et récents.

Les solutés de protéines ont été mis à part en raison de leur niveau de pollution plus élevé. Nous pensons que ce taux de pollution répond au moins en partie, à une précipitation fine des éléments constitutifs de ces solutés.

Solutés de protéines

Fabricant	Diamètre des particules en μ			
	2 μ	3,5 μ	5 μ	10 μ
B	3.528	512	138	13
C	2.452	250	82	8
	2.105	232	81	9
E	1.444	226	98	18
	1.470	170	56	8
E	1.254	266	100	14
	1.250	186	56	15

Comparativement aux solutés que nous avons examinés par la suite le nombre de particules par millilitres est deux fois plus élevé.

Nous constatons dans ce second tableau que le taux de pollution varie du meilleur au plus mauvais dans le rapport de 1 à 4.

Il faut noter que le produit le moins pollué en ce qui concerne les particules de 2 microns, l'est autant si ce n'est plus que les premiers de la liste quant aux particules de 5 et de 10 microns. Il s'agit de solutions de dextrans de bas poids moléculaire et EWALD avait montré que sous l'influence des variations de température des particules peuvent se former dans ces solutions. Le seul élément préventif serait de stocker les flacons la tête en bas ou bien d'utiliser des emballages en plastique.

En résumé si la pollution des solutés est notable elle n'est point considérable, et on peut constater que le nombre de particules correspondant au diamètre moyen des hématies, c'est à dire 5 microns, n'est pas très élevé et en tout cas reste inférieur à 100.

Solutés commercialisés divers

Fabricant	Diamètre des particules en μ			
	2 μ	3,5 μ	5 μ	10 μ
G	2.440	260	76	12
	2.480	272	80	14
G	2.224	300	76	14
	2.140	312	100	12
G	2.140	340	96	16
	1.790	228	68	14
D	1.990	302	84	16
	1.882	220	64	11
F	1.552	264	88	11
	1.654	212	94	17
E	1.040	138	46	8
	1.078	130	64	10
A	1.062	194	70	9
	752	115	51	9
A	880	114	55	15
	814	165	64	12
A	824	154	82	15
	860	148	70	14
E	514	131	83	16
	462	106	46	12

2 — Emballages plastiques :

Il existe deux variétés de plastique. Les uns sont en polychlorure de vinyle et sont présentés sous forme de sacs rectangulaires avec une tubulure de perfusion toute montée. Ils ont pour avantage leur faible encombrement et le fait qu'ils soient transparents. C'est ce qui se fait dans les centres de

transfusion sous le vocable de "poches à sang". On peut leur reprocher leur aspect inesthétique et aussi le manque de pratique pour y injecter des drogues bien qu'il existe sur une paroi une petite rondelle de caoutchouc isolée sur ses faces interne et externe par la continuité de l'emballage.

Les autres sont en polyéthylène, et se présentent comme des flacons rectangulaires ou bien cylindriques. L'injection des drogues y serait plus aisée mais on leur reproche leur manque de transparence qui pourrait masquer la formation de précipités.

Les solutés du premier groupe sont présentés sous deux formes. Dans les uns il y a, interposé entre la sortie du sac et le styli-goutte, un petit filtre en mousse de polyester, dans les autres la tubulure est normale.

Pour l'examen le liquide a été extrait par l'intermédiaire du perfuseur.

Solutés sous emballage plastique

Fabricant A

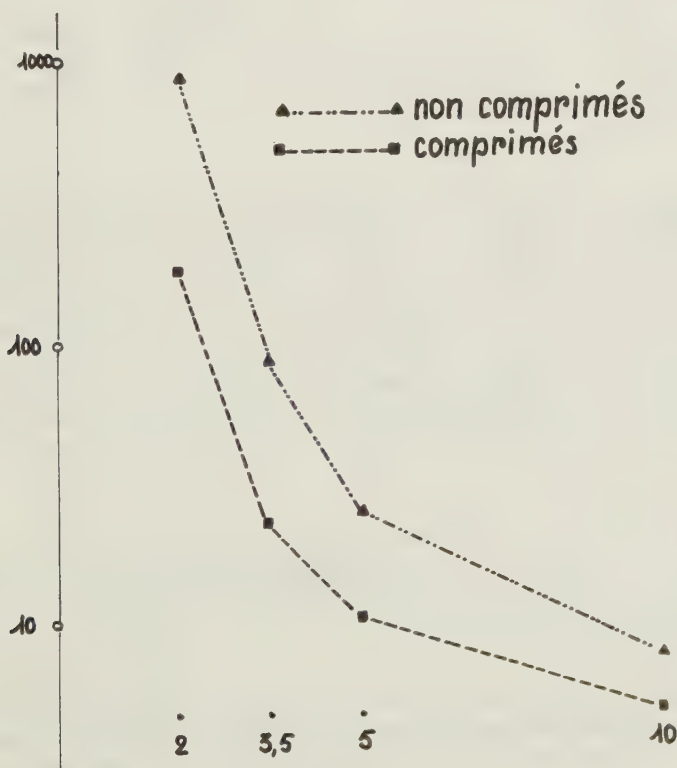
Particularités		Diamètre en particules en μ			
		2 μ	3,5 μ	5 μ	10 μ
NaCl 0,9%	500 avec filtre	254	88	60	14
		296	64	29	11
		336	94	52	15
	500 ml sans filtre	498	116	52	20
		370	54	18	6
		1.052	228	70	13
		1.016	288	128	17
		1.184	214	58	18

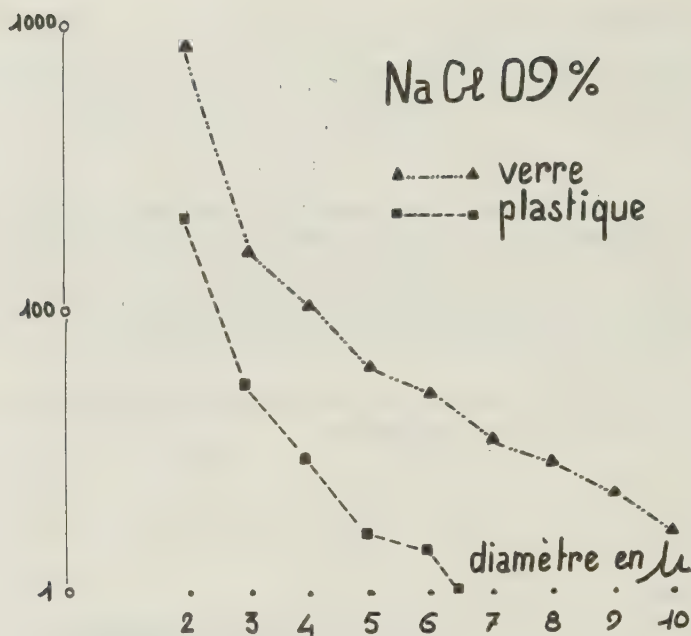
Fabricant C

Particularités		Diamètre des particules en μ			
		2 μ	3,5 μ	5 μ	10 μ
500 ml Glucosé à 5 %		518	90	48	13
		430	74	34	10
		426	100	46	12
		438	78	48	12
		454	69	36	10
		506	82	34	6
		554	106	52	10

Nous constatons à l'examen des résultats que :

- les solutés du fabricant A possédant un filtre sont les moins pollués de tous ceux jusqu'alors examinés, sauf en ce qui concerne les particules de 10 microns ;
- les solutés sans filtre sont inversement très pollués pour des solutés sous emballage plastique sauf deux. On peut diviser ces résultats en deux parties. Il y a des solutés dont le comptage moyen des particules de 2 microns se situe à environ la moitié des autres. Or les solutions provenant d'un même lot nous pensons qu'un autre facteur que la fabrication intervient.
- les solutés du fabricant, s'ils semblent plus pollués que les précédents, sont en revanche de qualité très régulière.





Nous venons de voir qu'il y a une grande variation dans les solutés du premier groupe sans filtre. Les résultats se répartissent en deux catégories : Les uns contiennent moins de 500 particules de 2 microns et les autres se situent au dessus de 1.000. Ce fait pourrait s'expliquer par une libération d'un grand nombre de particules collées à la paroi de l'emballage par électrostatisme lors d'une compression effectuée pour extraire le liquide. En effet certains sacs ont été comprimés pour remplir le bécher d'analyse alors que d'autres se sont vidés tranquillement. Afin de vérifier cette hypothèse nous avons examiné certains solutés d'un même lot après compression du sac ou non.

On constate en effet une différence mais pas celle que nous attendions. Ce sont les solutés comprimés qui présentent le moins de particules. On peut voir que les variations sont significatives en ce qui concerne les solutés de 500 millilitres.

Nous ne savons pas quelle explication donner à ce phénomène et nous concluons seulement que l'on peut obtenir deux variétés de comptage avec les emballages de plastique suivant que le sac a été comprimé ou non.

Solutés sous emballage plastique du fabricant A

Influence de la compression

Solutés de chlorure de sodium à 0,9 p. 100 de 250 ml.

Particularités	Diamètre des particules en μ			
	2μ	$3,5\mu$	5μ	10μ
comprimés	214	36	15	5
	154	29	14	7
	218	24	19	11
non comprimés	558	56	20	7
	674	100	28	10
	300	46	15	7
	232	64	24	6

Solutés de chlorure de sodium à 0,9 p. 100 de 500 ml.

Particularités	Diamètre des particules en μ			
	2μ	$3,5\mu$	5μ	10μ
comprimés	218	26	10	5
	192	24	10	5
	202	23	11	5
	148	22	12	5
non comprimés	370	54	18	6
	642	80	24	5
	1.136	172	30	8
	630	51	9	5
	1.120	92	21	10
	506	50	29	8

PERFUSION DE SOLUTES A DES LAPINS

A — Technique générale :

Cette expérimentation avait pour principal but de déterminer l'influence que peut avoir sur l'animal la perfusion quotidienne de solutés visiblement pollués. Nous nous sommes mis, à peu près, dans les conditions

de réanimation post-opératoires habituelles chez l'homme, c'est à dire que la perfusion dura quatre jours consécutifs et que la quantité perfusée était presque identique proportionnellement au poids de l'animal.

Le lapin nous semblait l'animal de choix pour cette expérimentation car, d'une part, on peut se le procurer facilement et, d'autre part, la perfusion intraveineuse ne pose pas de gros problèmes, les veines marginales de l'oreille étant facilement accessibles. A l'encontre ses réactions thermiques sont moins visibles que chez l'homme. Ainsi pour la recherches des pyrogènes (substances organiques qui provoquent une hyperthermie lors d'administration parentérale) on utilise le lapin ; mais alors qu'un soluté contenant des pyrogènes provoque chez l'homme une hyperthermie à 40°, la fièvre chez le lapin ne fait qu'un faible bond de 1°.

Nous avons pris *quotidiennement, matin et soir*, la température de chaque lapin perfusé. Nous n'avons donc pas recherché les effets pyrogènes des solutés employés mais seulement leur influence sur une courbe de température telle qu'on peut la voir au lit de chaque malade avec l'arrière pensée de déceler ainsi une réaction de type inflammatoire.

Devant donc nous baser uniquement sur une éventuelle réaction hyperthermique, il nous faut connaître quelle est la température habituelle de ces animaux et les conditions d'une expérimentation valable. P. CHARONNAT et P. LECHAT nous donnent à ce propos des indications utiles.

a - Choix de l'animal pour étudier les réactions thermiques chez l'animal, le rat, homeotherme imparfait, et le cobaye, pour des raisons diverses, doivent être écartés. C'est le lapin qui a été adopté universellement. La race et le sexe importent peu, il suffit d'utiliser des lapins domestiques de 1,5 à 2 kgs.

b - Technique de mesure de la température interne du lapin il faut mesurer la température rectale. On peut le faire avec des thermomètres médicaux à mercure ou des couples thermo-électriques. L'élément important est la profondeur que doit atteindre la partie sensible de l'instrument, dans le rectum. Celle-ci doit être de 5,5 à 6 centimètres, sinon les températures enregistrées n'ont aucune valeur. Il existe des thermomètres spéciaux pour lapins, que nous avons utilisés.

c - Influence des conditions extérieures. le lapin étant un homéotherme sa température interne est normalement indépendante de la température extérieure. Cependant si la température du local excède 32° c, on note une augmentation de la température rectale moyenne ; aussi convient-il de maintenir les animaux dans une pièce où la température varie de 15° à 25°.

Ni l'éclairement du local, ni les bruits, même soudains et violents, ne modifient leur température rectale.

d - Influence de l'activité musculaire la température de lapins immobilisés dans un appareil de contention approprié s'abaisse progressivement et l'écart est important. Aussi Grant a noté une hypothermie moyenne de $1,18^{\circ}$ survenant au bout de 30 à 90 minutes après immobilisation dans des cages spéciales. Il s'ensuit une remontée et une stabilisation au niveau antérieur mais après plusieurs heures.

Il faut tenir compte de ces faits si l'on adopte une méthode qui impose la contention. Nous avons, nous même, pu observer ce fait en mesurant la température rectale après une heure de perfusion ; celle-ci diminuait de $1,5^{\circ}$ en moyenne.

Phénomène inverse, la température augmente brusquement si les lapins sont laissés en liberté quelques instants.

e - Influence de l'heure de la mesure. le lapin, comme d'autres Mammifères, présente des variations spontanées de sa température au cours d'une même journée. Les auteurs ont mesuré toutes les heures, de 9 h à 16 h. la température rectale de 50 mâles et de 50 femelles de 2 à 3 kgs. Ces mesures ont été réparties sur deux années consécutives. Ils en concluent que :

- il existe une légère hypothermie matinale dont le maximum se situe aux environs de 11 h., suivie d'une remontée lente avec maximum vers 16 h.

- l'amplitude moyenne maxima des variations est faible mais non négligeable et différente suivant le sexe de l'animal à savoir :

 - 0,17 $^{\circ}$ pour les mâles ;

 - 0,10 $^{\circ}$ pour les femelles.

Ces variations sont faibles par le fait même qu'il s'agit d'un grand nombre d'animaux, mais si l'on considère un animal pris isolément elles peuvent être plus importantes et de l'ordre de $0,5^{\circ}$.

B — Technique utilisée pour notre expérimentation.

Pour notre expérimentation nous avons utilisé des lapins domestiques avec une répartition à peu près égale de mâles et de femelles. Comme matériel nous avons à notre disposition un thermomètre spécial pour lapins et un appareil de contention immobilisant l'animal par le cou et les quatre membres, en décubitus dorsal. Le matériel d'injection était celui que l'on utilise couramment, à savoir, des perfuseurs et des aiguilles à usage unique.

Etant donné le faible nombre d'animaux mis à notre disposition et en fonction de l'exiguité des locaux disponibles, nous avons pratiqué quatre groupes de perfusion comprenant chacun trois lapins. A chaque groupe trois autres lapins servaient de témoins.

Dans le premier et deuxième groupe, les animaux furent perfusés par des solutés du commerce qui nous avaient paru très pollués à l'examen visuel simple, et ceci quatre jours de suite.

Les troisième et quatrième groupe reçurent trois jours consécutifs une solution de chlorure de sodium physiologique du commerce, dans laquelle on avait introduit pour les premiers 1 ml. d'un mélange stérile d'eau distillée avec 1 g pour 100 de silice pure (5μ) alors que pour les seconds il s'agissait de 3 ml d'une suspension de latex au 1/10ème ($2,05 \mu$).

Chaque lapin a donc reçu 100 ml. pendant une heure d'une solution donnée 3 à 4 jours durant. Leur température rectale était prise quotidiennement matin et soir trois jours avant le début de la perfusion, afin de vérifier leur état de santé et d'avoir une idée de leur température moyenne. La mesure de la température était poursuivie pendant dix jours.

Les solutés furent examinés au compteur de Coulter une fois la perfusion terminée.

Pour la perfusion intraveineuse l'aiguille était introduite dans une veine marginale de l'oreille après désinfection au xylol qui a pour avantage de provoquer une veinodilatation importante, et le flacon de soluté était périodiquement agité afin de maintenir une bonne dispersion des particules. Autant que possible nous n'avons jamais utilisé deux fois de suite la même veine en raison de leur grande fragilité. A chaque oreille deux veines sont accessibles : une veine marginale antérieure et une postérieure.

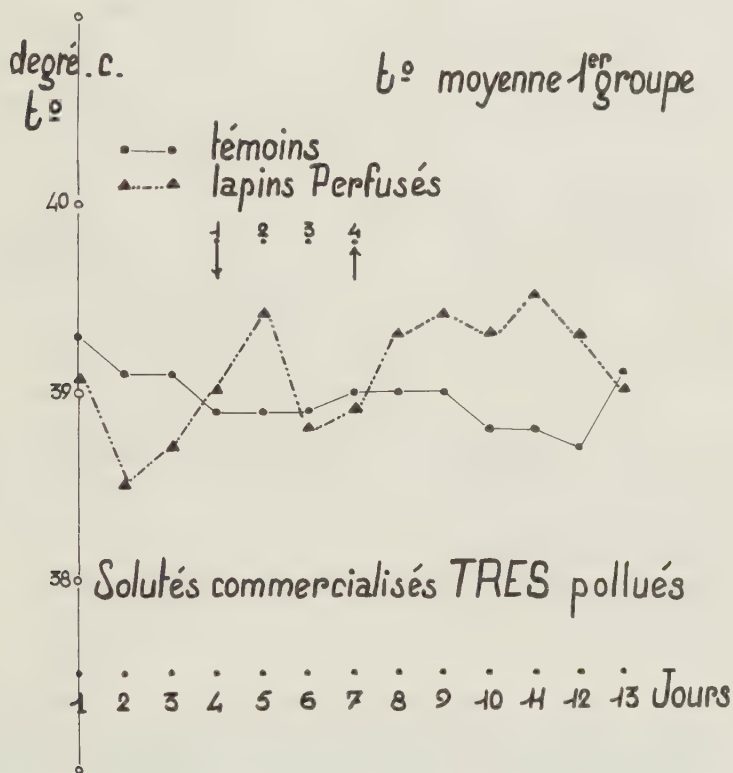
C — Résultats :

a) Dans le premier groupe nous avons mis en perfusion trois lapins de 2 kgs. avec les solutés suivants :

- de glucose à 5 p. 100 ;
- de bicarbonate de sodium ;
- de chlorure de sodium à 0,9 p. 100,;
- de glucose à 5 p. 100 .

Chaque animal recevait 100 ml du même flacon de 500 ml, les 200 ml restant, étant destinés au comptage des particules.

Pour éclaircir les résultats apportés par la courbe de température nous avons d'abord fait pour chaque lapin la moyenne des mesures du matin et du soir. La répartition des points étant à peu près parallèle pour les trois animaux, nous avons alors fait la moyenne des températures des trois sujets.



De la courbe ainsi obtenue, nous voyons que la température moyenne s'est élevée progressivement après le 4^{ème} jour de perfusion pour tendre à redevenir normale vers la fin de l'expérimentation, c'est-à-dire 6 jours plus tard. La moyenne d'élévation par rapport aux animaux témoins est de 0,3° à 0,6° c, ce qui peut être retenu comme étant significatif en fonction du peu de sensibilité thermique du lapin.

Il faut noter qu'au 11^{ème} jour le lapin N° 2 a été éliminé car on a constaté le développement de croûtes au niveau d'une de ses oreilles à la face interne et externe.

Courbe de température : (voir page 55)

Les solutés une fois analysés, montrèrent que le taux de pollution était très élevé et nettement supérieur à la normale.

Solutés perfusés aux lapins du groupe 1

Nature	2 μ	3,5 μ	5 μ	10 μ
Glucose à 5 %	6.460	754	196	28
Bicarbonate de sodium	6.372	580	172	18
Chlorure de sodium à 0,9 %	12.636	2.750	696	36
Glucosé à 5 %	2.954	282	150	14

b) La deuxième expérimentation a utilisé trois autres lapins qui ont été perfusés de la même manière que précédemment avec les solutés suivants,:

- bicarbonate de sodium ;
- chlorure de sodium à 0,9 %;
- glucose à 30 %
- chlorure de sodium à 0,9 %

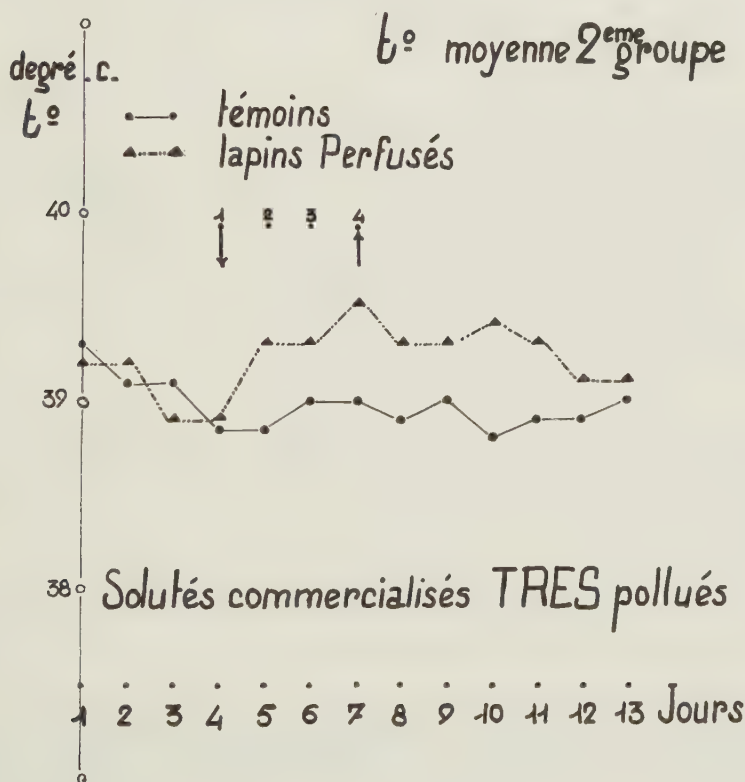
Dans ce groupe nous avons éloigné la prise de la température vespérale du moment de la perfusion pendant les 4 jours où celle-ci existait. La courbe des températures moyennes est plus régulière et plus parlante que la précédente.

Dès le 2ème jour de perfusion la température s'est élevée de 0,3⁰ par rapport au niveau moyen et s'est maintenue ainsi, presque en plateau, jusqu'au 5ème jour après la fin des perfusions où elle tend à rejoindre la courbe des animaux témoins.

Nous n'avons observé aucun ennui au niveau des oreilles de ces lapins et à ce propos nous signalons que les précautions d'asepsie étaient bien entendu les mêmes que celles que l'on prend habituellement pour l'installation d'une perfusion chez l'homme.

Solutés perfusés aux lapins du groupe 2

Nature	2 μ	3,5 μ	5 μ	10 μ
Bicarbonate de sodium	7.476	1.018	364	44
Chlorure de sodium à 0,9 %	4.508	620	148	20
Glucose à 30 %	2.086	292	114	26
Chlorure de sodium à 0,9 %	15.696	1.332	253	25



c) GARVAN et GUNNER ont rapporté qu'ils avaient obtenu 5.000 granulomes pulmonaires chez des lapins après leur avoir perfusé 500 ml de soluté. Nous avons voulu par l'expérimentation suivante essayer d'en reproduire cette manifestation mais avec des particules définies et intro-

duites volontairement dans la voie veineuse de ces animaux. L'examen microscopique s'est révélé impossible pour des raisons diverses et nous ne pouvons que comparer cette expérience avec les deux premières en nous basant sur l'évolution de la courbe thermique.

Dans le premier flacon de soluté salé physiologique employé nous avons injecté 5 ml d'une solution d'eau distillée comprenant 1 g pour 100 de silice pure. Une fois la veine marginale de l'oreille piquée, et après avoir vérifié en appuyant sur le tube du perfuseur que l'aiguille était bien en place, il n'y a pas eu d'écoulement du soluté. Nous avons alors repiqué l'animal à l'autre oreille ; trois à quatre gouttes passèrent dans la veine, ce que l'on vit très bien en raison de la finesse de la paroi veineuse. Mais ce fut tout car la veine s'était thrombosée.

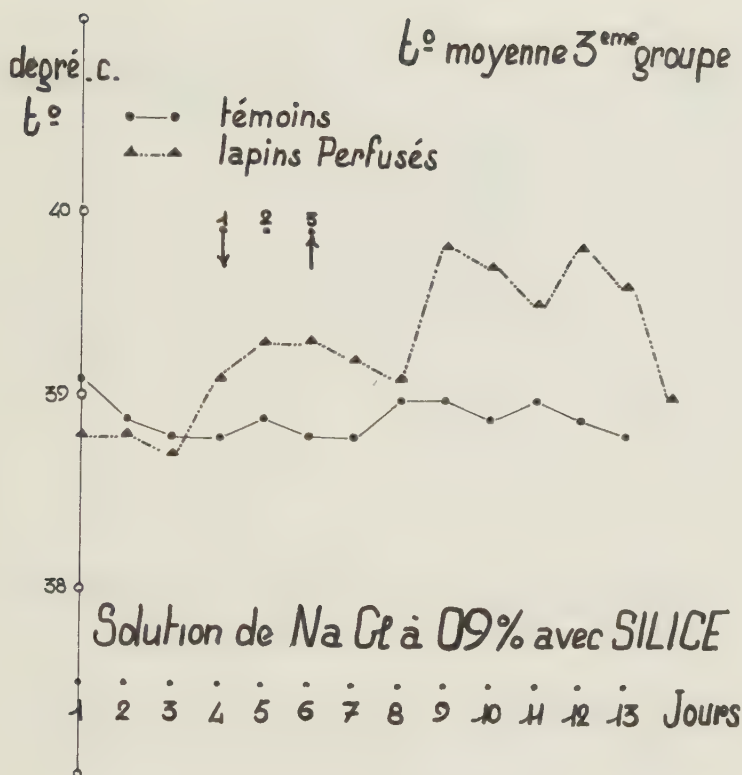
Nous pouvons rapporter ce fait à ce que STHEBENS et FLOREY ont constaté. Ils avaient obtenu une thrombose en injectant dans l'oreille du lapin une suspension de particules de grandeur comprise entre 200 et 500 A°. Ils l'expliquaient par une agglutination plaquettaire à laquelle venaient adhérer les corps étrangers et les autres éléments figurés du sang.

En conséquence nous avons réduit la quantité de silice à injecter à 1 ml de la solution à 1 p. 100.

La courbe thermique ne s'élève vraiment que le 2ème jour après la fin des perfusions, mais le décalage est important et se maintient pendant 5 jours pour redécroître brutalement. La différence de température avec les lapins témoins est de 0,6° environ.

Solutés de chlorure de sodium additionnés de silice

Quantité	2 μ	3,5 μ	5 μ	10 μ
1 % d'une solution de silice au 1/100 ^e	183.614	52.588	12.038	452
0,5 % de la même solution	34.496	11.380	1.702	75
0,5 % de la même solution	44.762	13.738	4.794	614

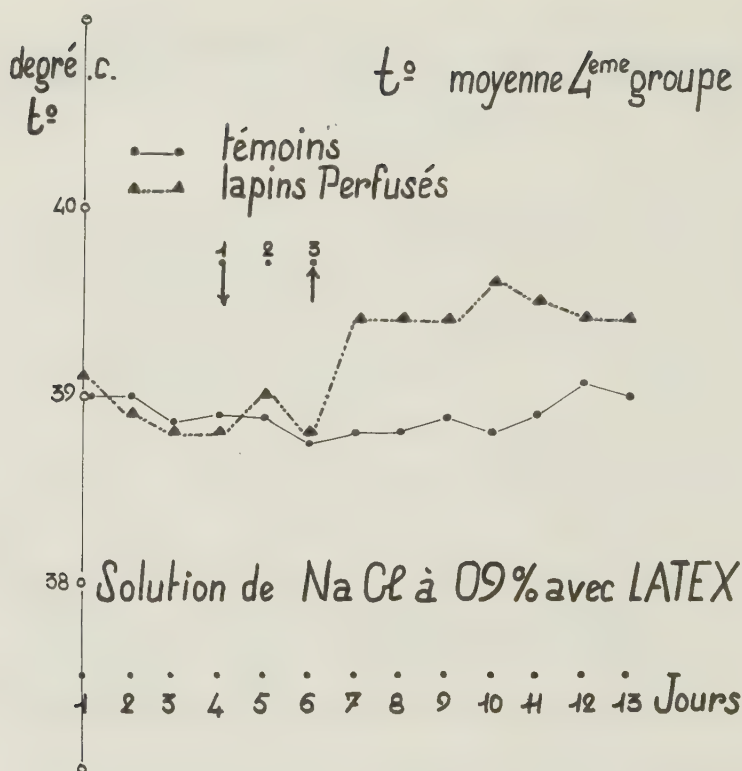


d) 4^{ème} groupe :

Dans ce cas la silice a été remplacée par une solution stérile de latex au 1/10^{ème} dont nous avons injecté 3 ml pour 500 ml de soluté salé physiologique.

Ici aussi la courbe de température moyenne montre une brusque augmentation, mais le lendemain de l'arrêt des perfusions. Cette augmentation se maintient, presque en plateau et à un niveau supérieur à 0,5^o par rapport aux témoins.

Le comptage des solutés montre qu'avec les solutions comprenant du latex le nombre de particules par millilitre est dans la ligne des solutés commerciaux pollués rencontrés lors des expérimentations précédentes.



Solutés de chlorure de sodium additionnés de latex

Quantité	2μ	3,5μ	5μ	10μ
1 ml d'une solution de latex au 1/10 ^e				
1 ml	3.874	848	360	60
3 ml	5.722	930	182	15
3 ml	6.406	854	196	15

En revanche dans le cas des solutés à la silice le niveau moyen de pollution se situe nettement au dessus de ce que l'on a pu rencontrer dans les fabrications même les plus désastreuses, c'est ce qui pourrait expliquer l'importance du décalage thermique observé.

En somme dans les quatre groupes d'expérimentation entrepris, nous avons observé une montée de la courbe thermique consécutive aux perfusions. Celle-ci varie de $0,3^{\circ}$ à $0,6^{\circ}$ et nous fait dire qu'il s'agit vraisemblablement d'une manifestation visible d'une réaction inflammatoire provoquée par les corps étrangers introduits par voie parentérale. On peut bien entendu alléguer qu'il pourrait s'agir seulement de la manifestation d'une thrombose au point d'injection en réaction à la présence de l'aiguille, mais les veines étaient reperméabilisées dès le lendemain de l'injection et nous nous sommes gardé de piquer deux fois de suite une même veine. A la fin de chaque série de perfusions, les oreilles étaient enduites l'une après l'autre de xylol et on pouvait parfaitement voir les veines précédemment utilisées se dilater sur tout le trajet, ce qui n'aurait pas été possible en cas de thrombose.

CONCLUSIONS

Dans une première partie nous avons fait une revue bibliographique démontrant la présence de particules dans les solutés injectables. Ces particules ont été numérotées par les différents auteurs avec des procédés que nous décrivons.

L'identification a été tentée et nous reproduisons les résultats de la bibliographie en notre possession. De même nous rapellons les conséquences pathologiques dues à la présence de ces micro-particules.

Dans notre expérimentation personnelle nous avons examiné les solutés commercialisés utilisés quotidiennement. Nous donnons des tableaux récapitulatifs de nos résultats démontrant la présence de particules étrangères en nombre notable. La numération dans les flacons sous emballage plastique confirme que ce conditionnement contient moins de particules en ce qui concerne celles de 1 à 5 microns, et autant de 5 à 10 microns que le conditionnement verre.

Cette analyse démontre la responsabilité des bouchons en caoutchouc comme facteur favorisant l'apport de particules dans les flacons de verre. D'autre part les solutés sous emballage plastique sont moins pollués du fait de la fixation des particules par électrostatisme et par un mode de fabrication plus à l'abri de la pollution aérienne. L'introduction d'un filtre dans la tubulure de perfusion réduit de façon notable la pollution du soluté.

Notre essai d'identification de ces corps étrangers fournit les résultats suivants : fibre de cellulose de taille répartie entre 0,5 et 15 millimètres, des cristaux incolores ou bien roses ou jaunes, de très fines particules brunâtres non identifiés chimiquement.

En dernier lieu nous avons étudié les modifications thermiques chez le lapin après introduction de solutés riches en particules par voie parentérale que nous avons numérisés par la suite.

La température s'est élevée de $0,3$ à $0,6^{\circ}$ après l'injection des solutés souillés ou volontairement enrichis en particules connues. Cette augmentation peut être retenue comme significative bien que le Codex considère qu'un décalage thermique de $0,6^{\circ}$ est la limite inférieure acceptable pour assurer la présence de pyrogènes.

Il manque à cette étude la confirmation histo-pathologique du rôle toxique de ces corps étrangers que nous n'avons pas pu réaliser.

VU

NANCY, le 18 Novembre 1970

Le Président de Thèse
Professeur LARCAN

AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THESE

NANCY, le 19 Novembre 1970

le Doyen,
Professeur A. BEAU.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMS D.F. TORD B.O. et KOSEK J. (1965)

Embolisation de fibres de coton au cours d'une angiographie.
Radiology 84, 678 - 681.

AMACKER P. et BOYMOND P. (1967)

Contrôle de la présence de particules étrangères dans un soluté injectable à l'aide d'un compteur de Coulter.
Pharmaceutica Acta Helvetiae 6 - 357/364.

ARCHAMBAULT G.F. et DODDS A.W. (1966)

Procédé d'examen macroscopique à la lumière pour les solutés injectables massifs.
Proceedings, F.D.A. Symposium on safety of large volume parenteral solutions, Washington.

BEN TRASEN (1969)

Techniques utilisant les membranes filtres pour la détection des particules dans les solutions intraveineuses.
Annals New-York Acad. Sciences. 158 N° 3.

BOUCHER C.L. et SLOOT H.A. (1965)

An improved method for visual inspection of injections.
Inter. Pharm. Abstr. 2 - 1244a

BRUNING E.J. (1955)

Origine et signification de corps étrangers embolisés dans les artères pulmonaires d'enfants.
Virchow's Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 327, 460/479.

BURCHETT et coll. (1966)

Intravenous fluids report.
Austral. Jour. Hosp. Pharm. 192/194.

CAZAL P. GRAAFLAND R. PAGES A. et CAILLAUT J. (1964)

Lésions artérielles pulmonaires produites expérimentalement par injection intraveineuse de paillette de verre provenant de la décharge de flacons défectueux.
Vme congrès national de transfusion sanguine, Montpellier Vol. I 231/233.

CHARONNAT R et LECHAT P. (1952)

La recherche des pyrogènes en pharmacie hospitalière.
Schweizerische Apothekerzeitung. 643/650.

CHASON J.L. LANDERS J.W. et SWANSON R.E. (1963)

Embolie par fibre de coton : une complication fréquente des angiographies cérébrales.
Neurology 13 – 558/560

CHERTKOFF M.J. SAYLOR et coll. (1966)

Particules : prévention, inspection visuelle et électronique, toxicité.
Bull. Parenteral Drug Assoc. 20 29/38.

DESBORDES J. et NINARD B. (1962)

Considérations sur le problème du contrôle de non contamination ou de stérilité des médicaments injectables.
Boll. Chim. Farm. 101 - 415/449.

DODD H. (1965)

Particules dans les liquides intraveineux.
(Letters) Lancet 2, 181.

ELLIS R.A. et BUCKLER J.W. (1965)

Particules dans les solutions intraveineuses.
(Letters) Lancet 2 – 134/135.

ENDICOTT C.J. GILES R. et PECINA R. (1966)

Les particules : leur signification, leur source, leur mesure et leur élimination.
Proceedings FDA symposium on safety of large volume parenteral solutions WASHINGTON

EWALD R.A. et coll. (1965)

Formation de particules dans les solutions de dextrans.
Intern. Pharm. Abstr. 2 – 465c

GARVAN et GUNNER B.W. (1963)

Liquides intraveineux : "une solution contenant quelques particules ne doit pas être employée".
Med. Journal Australia 2 – 140/145.

GARVAN J.M. et GUNNER B.W. (1964)

Les effets néfastes des particules dans les solutés intraveineux.
Med. Jour. Austr. 2 – 1/6.

GRAS G. et CASTEL J. (1965)

Dosage polarographique de l'étain abandonné dans les solutés injectables par les matières plastiques utilisées pour leur conditionnement.
Soc. Pharm. Montpellier 3 – 25.

GRIFFEN G. ESSEX H.E. et MANN F.C. (1951)

Evidence expérimentale en ce qui concerne la mort par petites embolies pulmonaires.
Intern. Abstr. Surg. 92 – 313/318.

GROVES M.J. et MAJOR J.F. (1964)

Mise en évidence de fines particules dans les solutions salées à l'aide du compteur de Coulter.
Pharm. Jour. 193 – 227/228.

GROVES M.J. (1965)

Particules dans les solutions intraveineuses.
(Letters) Lancet 2 – 344.

GROVES M.J. (1965)

Seconde conférence britannique sur le Coulter.
NOTTINGHAM ENGLAND Sept. P. 19/26.

GROVES M.J. (1966)

Quelques répartitions de taille des particules trouvées dans les solutés intraveineux utilisables commercialement.
Jour. Pharm. Pharmacol. 18 – 161/167.

HANNAH R.W. et DWYER J.L.

Analyse des particules en suspension avec un filtre Millipore et une réflexion totale atténuée.

HERSEY J.A. (1969)

La contamination par particules dans les solutions parentérales.
Pharmaceutical research and development Sandoe A.G. BASLE

HO NORMAN F.H. (1967)

Les particules dans les solutions parentérales. Une revue de la littérature.
Drug Intelligence. I.

HUDSON H.E. (1961)

Une méthode pour mesurer les particules en suspension dans les liquides.
Pharm. Jour. 186 – 201/203.

HURST D.A. (1965)

Particules dans les solutions intraveineuses.
(Letters) Lancet 2 – 181.

JAQUES W.E. et MARISCAL G.G. (1951)

Etude de l'incidence des embolies par fibres de coton.
Bull. Intern. Assoc. Med. Muséums 32 – 63/72.

JOHANNESSEN B.(1965)

Examen de précipités dans les solutions de chlorure de sodium.
Intern. Pharm. Abstr. 2 1423b

JONAS A.M. (1966)

Effets néfastes possibles par l'introduction dans le système vasculaire de l'homme et des animaux de particules.
Proceedings FDA Symposium on safety of large volume parenteral solutions WASHINGTON.

KENDAL C.E. (1969)

Comparative data and requirements for détermination of particle size distribution in Australians pharmaceuticals.
Annals New-York Acad. Sciences v. 158 n° 3.

KONWALER B.E. (1950)

Embolies pulmonaires par fibres de coton.
Am ; J. Clin. Path. 20 – 385/389.

LACHMAN L. (1966)

Contribution des bouchons de caoutchouc aux particules contenues dans les solutés massifs injectables.
Proceedings FDA Symposium on safety . . . WASHINGTON.

LACHMAN L. et coll. (1966)

J. Pharm. Sci. 55 – 962/966.

LINES R.W. (1967)

Comptage des particules dans les solutions parentérales.
Bull. Parent. Drug. Assoc. 21, N° 4 – 113/123.

LOCKHARDT J.D. (1966)

La signification médicale des particules dans les solutés massifs .
Proceedings FDA Symposium on safety of large . . . WASHINGTON.

MAGATH T.B. et MAC CLELLAN (1950)

Réaction à l'injection accidentelle de fragments de caoutchouc.
Am. J. Clin. Path. 20 – 829/833.

- MICHON P. LARCAN A. de LAVERGNE E. PICARD J.M. et KLING C. (1961)
 Incidents et accidents perfusionnels et transfusionnels. Contribution à l'étude des accidents de type pyrogène.
La semaine des hospitaux 37, 26, 1547/1553.
- MOREAU R. MELEY B. et TRIDON C. 1(1970)
 Note préliminaire sur la numération des particules dans les solutés injectables
Soc. Pharm. LYON à paraître
- MOREAU R. et H. VIGNON (1970)
 Note préliminaire sur la numération des particules dans les solutés injectables.
Journées régionales de l'A.A.F. Montpellier Mai 1970
- NEUTELINGS J. et POLDERMAN J. (1964)
 Détermination de la taille des particules dans les solutés au moyen du compteur de Coulter.
Intern. Pharm. Abstr. 1 – 845d
- PAGES. A. MARTY M et ROUSTAN J. (1964)
 Les lésions artérielles pulmonaires par corps étrangers accidentellement introduits au cours de perfusions abondantes.
Vme congrès national de transfusion sanguine, Montpellier vol. I 239/242.
- PETERS F.E. (1965)
 Particules dans les solutés intraveineux
(Letters) Lancet 2 – 851.
- SARRUT S. et NEZELOF C. (1960)
 Une complication de a thérapeutique intraveineuse.
Presse Medicale 68 – 375.
- SHERMAN B.P. (1965)
 Stabilité des solutions parentérales et autres matériaux injectables dans le stock médical de la nation.
Bull. Parent. Drug. Assoc. 19 – 45/51.
- SILBERMAN J. (1960)
 Embolie par corps étranger suivant une angiographie cérébrale.
Arch. Neurol. 3 – 711/717.
- SIMONCINI F. (1962)
 Contrôle mécanique des impuretés dans les solutions injectables.
Il Farmaco Edit. prov. vol 18, n° 8, 482/488
- STEBBENS et FLOREY (1960)
 Devenir de particules injectées par voie intraveineuse, observé au niveau des oreilles du lapin.
Quater. J. Exp. Physiol. 45 – 252/254.

TAUBERT H. (1964)

Une méthode pour la détermination de la taille des particules dans les préparations pharmaceutiques.

Intern ; Pharm. Abstr. 1 – 1097b.,

VAN GLAHN W.C. et HALL J.W. (1949)

Reaction au niveau de l'artère pulmonaire provoquée par l'embolisation de fibres de coton.

Am. Jour. Path. 25 – 575/584.

VESSEY I. et KENDALL C.E. (1966)

Détermination des particules dans les liquides intraveineux.

Analyst 91 – 273/279.

VESSEY, KENDALL et PETERS (1966)

Les particules dans les liquides intraveineux.

Med. J. Austr. 1 – 293/294.

WARTMAN W.B. et coll. (1961)

Lésion artérielle expérimentale. La réaction de l'artère pulmonaire à l'embolisation de fibres de papier filtre.

Circulation 4 – 756.

Dernière analyse :

CAVATORTA L. PIETRA E. and ALLIEVI R. (1969)

Présence of foreign particles in injectable solutions.

Boll. Chim. Farm. 108, 488/498.

DAVIS M. TURCO S. and SIVELLY E. (1970)

A study of particulate matter in I.V. infusion fluids.

American Journal of Hospital Pharmacy, 27, N° 10, 822/826

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
I — REVUE DE LA LITTÉRATURE	15
Position des différentes pharmacopées	15
Les particules et l'organisme	16
a) constatations anatomo-pathologiques	
b) expérimentations diverses	
Les méthodes de mesure	21
A — description des méthodes	21
1 - non destructrices	21
a) examen direct	
b) fin rayon lumineux	
c) Néphélométrie	
2 - destructrices	23
a) filtration et examen microscopique	
b) compteurs à résistance	
B — choix d'une méthode	26
Les particules contenues dans les solutés	29
A — nature des particules	29
B — mécanismes de contamination	30
1 - au stade de la fabrication	30
2 - hypothèse soulevée par Garvan	31

3 - influence du conditionnement	32
a) verre et plastique	
b) bouchons de caoutchouc	
4 - influence du stockage'	36
5 - Exemples de comptage de solutés de provenances diverses	37
II - EXPERIMENTATIONS PERSONNELLES	41
Essai de détermination de l'origine des particules	41
a) technique utilisée	
b) résultats obtenus	
Comptage des particules dans les solutés utilisés quotiennement .	44
a) technique	
b) résultats	
Perfusion de solutés pollués à des lapins	51
a) technique générale	
b) technique utilisée pour notre expérimentation	
c) résultats	
CONCLUSIONS	63



